

**Trypanocide Diamidine von 2-Phenyl-indazol,
2-Phenyl-pyrimidazol und 2.5-Diphenyl-1.3.4-
oxdiazol sowie verwandte Verbindungen**

von
Rainer Fernbach
aus
Breslau

1969 № 278



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546303_0059

**Trypanocide Diamidine von 2-Phenyl-indazol,
2-Phenyl-pyrimidazol und 2.5-Diphenyl-1.3.4-
oxdiazol sowie verwandte Verbindungen**

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt

von

Rainer Fernbach

aus

Breslau

Als Dissertation genehmigt von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg.



Tag der mündlichen Prüfung : 23. Juli 1969.

Dekan : Universitätsprofessor Dr. H. W e g e n e r

Berichterstatter : Universitätsprofessor Dr. O. D a n n

Berichterstatter : Universitätsprofessor Dr. G. H e s s e

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 1964 bis Juni 1969
im Institut für Angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg
ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. O. D a n n,
danke ich sehr herzlich für die Anregung zu dieser Arbeit, sein stets
förderndes Interesse an ihrem Fortgang und für viele wertvolle Rat-
schläge bei ihrer Durchführung.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Zusammenfassung	1
-----------------------	---

Theoretischer Teil

Trypanocide Diamidine	3
2-(4'-Amidino-phenyl)-5 (bzw. 6)-amidino-benztriazol	5
2-(4'-Amidino-phenyl)-5-amidino-indazol	8
2-(4'-Amidino-phenyl)-6-amidino-pyrimidazol und	
2-(4'-Amidino-phenyl)-7-amidino-pyrimidazol	10
2-(4'-Amidino-phenyl)-6-amidino-indolizin	13
2, 5-Bis-(4'-amidino-phenyl)-1, 3, 4-oxdiazol und	
2, 5-Bis-(3'-amidino-phenyl)-1, 3, 4-oxdiazol	17
2, 5-Bis-(4'-amidino-benzyl)-1, 3, 4-oxdiazol und	
2, 5-Bis-(4'-amidino-phenoxy-methyl)-1, 3, 4-oxdiazol	20
N, N'-Bis-(4-amidino-phenyl)-N-formyl-äthylendiamin	23
3-Amidino-phenyl-(4'-amidino-benzyl)-sulfid und	
4-Amidino-phenyl-(4'-amidino-benzyl)-sulfid	26
Umsetzungen mit Divinylsulfon	28

Experimenteller Teil

A) 2-Phenyl-benztriazole

5 (bzw. 6)-Amino-2-(4'-brom-phenyl)-benztriazol (IIIb)	34
5 (bzw. 6)-Brom-2-(4'-brom-phenyl)-benztriazol (IIIc)	35
2-(4'-Cyano-phenyl)-5 (bzw. 6)-cyano-benztriazol (IIId)	36
2-(4'-Amidino-phenyl)-5-(bzw. 6)-amidino-benztriazol- dihydrochlorid (IIIe)	37
2-(4'-Carboxy-phenyl)-5 (bzw. 6)-carboxy-benztriazol (IIIf)	
a) Freie Dicarbonsäure	39
b) Dikaliumsalz	39

B) 2-Phenyl-indazole

N-(5'-Brom-2'-nitro-benzyliden)-4-brom-anilin (IV)	40
5-Brom-2-(4'-brom-phenyl)-indazol (Va)	41
2-(4'-Cyano-phenyl)-5-cyano-indazol (Vb)	42
2-(4'-Amidino-phenyl)-5-amidino-indazol-dihydrochlorid (Vc) ..	43

C) 2-Phenyl-pyrimidazole

1) In 6-Stellung substituierte 2-Phenyl-pyrimidazole

6-Brom-2-(4'-brom-phenyl)-pyrimidazol (VIa)	45
2-(4'-Cyano-phenyl)-6-cyano-pyrimidazol (VIb)	46
2-(4'-Amidino-phenyl)-6-amidino-pyrimidazol- dihydrochlorid (VIc)	47

2) In 7-Stellung substituierte 2-Phenyl-pyrimidazole

2-(4'-Brom-phenyl)-7-carbamoyl-pyrimidazol (VIIa)	49
---	----

2-(4' -Brom-phenyl)-7-cyano-pyrimidazol (VIIb)	50
2-(4' -Cyano-phenyl)-7-cyano-pyrimidazol (VIIc)	51
2-(4' -Amidino-phenyl)-7-amidino-pyrimidazol- dihydrochlorid (VIId)	52
2-(4' -Brom-phenyl)-7-methoxycarbonyl-pyrimidazol (VIIe)	53
2-(4' -Brom-phenyl)-7-carboxy-pyrimidazol (VIIf)	
a) Kaliumsalz	54
b) Freie Säure	55
Erfolglose Umsetzungsversuche mit 7-Methyl-2-(4' -brom- phenyl)-pyrimidazol (VIIg)	
a) Oxidation mit Chrom(VI)-oxid	55
b) Oxidation mit Selen(IV)-oxid	57
c) Bromierung mit N-Brom-succinimid	57
Umsetzungsversuch mit Hexamethylentetramin	59

D) 2-Phenyl-indolizine

1) In 6-Stellung substituierte 2-Phenyl-indolizine

2-(4' -Brom-phenyl)-6-cyano-indolizin (VIIIa)	59
2-(4' -Cyano-phenyl)-6-cyano-indolizin (VIIIb)	61
2-(4' -Amidino-phenyl)-6-amidino-indolizin- dihydrochlorid (VIIIc)	62

2) In 7-Stellung substituierte 2-Phenyl-indolizine

7-Brom-2-(4' -brom-phenyl)-indolizin (IXb)	64
7-Chlor-2-(4' -brom-phenyl)-indolizin (IXa)	65

2-(4' - Cyano-phenyl)-7-cyano-indolizin (IXc)	
a) Aus 7-Brom-2-(4' -brom-phenyl)-indolizin (IXb)	66
b) Aus 7-Chlor-2-(4' -brom-phenyl)-indolizin (IXa)	67

E) 2,5-Di-substituierte-1,3,4-oxdiazole

1) <u>2,5-Diphenyl-1,3,4-oxdiazole</u>	
N,N' -Bis-(4-cyano-benzoyl)-hydrazin (Xa)	
a) Aus Hydrazinhydrat und 4-Cyano-benzoyl-chlorid	68
b) Aus 4-Cyano-benzoyl-chlorid und 4-Cyano-benzoyl- hydrazin	68
2,5-Bis-(4' -cyano-phenyl)-1,3,4-oxdiazol (XIa)	69
2,5-Bis-(4' -amidino-phenyl)-1,3,4-oxdiazol- dihydrochlorid (XIb)	70
N,N' -Bis-(3-cyano-benzoyl)-hydrazin (XIIa)	71
2,5-Bis-(3' -cyano-phenyl)-1,3,4-oxdiazol (XIIIa)	72
2,5-Bis-(3' -amidino-phenyl)-1,3,4-oxdiazol- dihydrochlorid (XIIIb)	73
2) <u>2,5-Dibenzyl- und 2,5-Bis-(phenoxy-methyl)-1,3,4-oxdiazole</u>	
N,N' -Bis-(4-cyano-phenyl-acetyl)-hydrazin (XIV)	74
2,5-Bis-(4' -cyano-benzyl)-1,3,4-oxdiazol (XVa)	75
4-Cyano-phenoxy-essigsäure-äthylester	76
4-Cyano-phenoxy-acetyl-hydrazin	77

N, N'-Bis-(4-cyano-phenoxy-acetyl)-hydrazin (XVI)	
a) Aus 4-Cyano-phenoxy-acetyl-chlorid und 4-Cyano-phenoxy-acetyl-hydrazin	78
b) Aus 4-Cyano-phenoxy-acetyl-chlorid und Hydrazinhydrat	79
c) Aus 4-Cyano-phenoxy-essigsäure-äthylester und 4-Cyano-phenoxy-acetyl-hydrazin	79
2, 5-Bis-(4'-cyano-phenoxy-methyl)-1, 3, 4-oxdiazol (XVIIa)	80

F) N, N'-Diphenyl-äthylendiamine

N, N'-Bis-(4-brom-phenyl)-N, N'-diacetyl-äthylendiamin (XVIII)	81
N, N'-Bis-(4-brom-phenyl)-äthylendiamin (XIXa)	81
N, N'-Bis-(4-cyano-phenyl)-äthylendiamin (XIXb)	82
N, N'-Bis-(4-cyano-phenyl)-N-formyl-äthylendiamin (XIXc) ...	83
1, 3-Bis-(4'-cyano-phenyl)-imidazolidin (XXI)	83
a) Oxidationsversuch mit Kaliumpermanganat	84
b) Oxidationsversuch mit Wasserstoffperoxid	84
N, N'-Bis-(4-amidino-phenyl)-N-formyl-äthylendiamin- dihydrochlorid (XIXd)	85

G) Phenyl-benzyl-sulfide

3-Brom-phenyl-(4'-cyano-benzyl)-sulfid (XXIIa)	87
3-Cyano-phenyl-(4'-cyano-benzyl)-sulfid (XXIIb)	88
3-Amidino-phenyl-(4'-amidino-benzyl)-sulfid- dihydrochlorid (XXIIc)	89
3-Brom-phenyl-(4'-carbamoyl-benzyl)-sulfid (XXIId)	90

4-Brom-phenyl-(4'-cyano-benzyl)-sulfid (XXIIIa)	91
4-Cyano-phenyl-(4'-cyano-benzyl)-sulfid (XXIIIb)	92
4-Amidino-phenyl-(4'-amidino-benzyl)-sulfid- dihydrochlorid (XXIIIc)	93

H) Umsetzungen mit Divinylsulfon

Bis- [2-(4'-brom-phenoxy)-äthyl] -sulfon (XXVIa)	94
Bis- [2-(3'-brom-phenylmercapto)-äthyl] -sulfon (XXVIb)	95
Bis- [2-(4'-brom-phenylmercapto)-äthyl] -sulfon (XXVIc)	96
[2-(4'-Cyano-phenoxy)-äthyl] -vinyl-sulfon (XXIVb)	96
[2-(4'-Cyano-phenoxy)-äthyl] - [2-(4'-brom-phenylmercapto)- äthyl] -sulfon (XXVe)	97
(2-Phenoxy-äthyl)-vinyl-sulfon (XXIVa)	98
Bis-(2-phenoxy-äthyl)-sulfon (XXVa)	99
(2-Phenoxy-äthyl)-(2-phenylmercapto-äthyl)-sulfon (XXVb)	99
2-Phenoxy-äthyl- [2-(3'-brom-phenylmercapto)-äthyl] - sulfon (XXVc)	100
2-Phenoxy-äthyl- [2-(4'-brom-phenylmercapto)-äthyl] - sulfon (XXVd)	101

Literaturverzeichnis	102
----------------------------	-----

Lebenslauf	107
------------------	-----

Zusammenfassung

2-(4'-Amidino-phenyl)-5 (bzw. 6)-amidino-benztriazol-dihydrochlorid stellte man ausgehend von 5 (bzw. 6)-Amino-2-(4'-amino-phenyl)-benztriazol dar, welches in einer Sandmeyer-Reaktion zum 5 (bzw. 6)-Brom-2-(4'-brom-phenyl)-benztriazol umgesetzt wurde. Aus diesem erhielt man mit Kupfer (I)-cyanid in kochendem Chinolin 2-(4'-Cyano-phenyl)-5 (bzw. 6)-cyano-benztriazol, welches letztlich nach der Methode von Pinner zum Diamidin führte.

Das durch eine starke trypanocide Wirksamkeit gekennzeichnete 2-(4'-Amidino-phenyl)-5-amidino-indazol-dihydrochlorid war über das 5-Brom-2-(4'-brom-phenyl)-indazol zugänglich. Dieses fiel durch Ringschluß der aus 5-Brom-2-nitro-benzaldehyd und 4-Brom-anilin erhaltenen Schiffschen Base mittels Triäthylphosphit an.

2-(4'-Amidino-phenyl)-6-amidino-pyrimidazol-dihydrochlorid erhielt man über 6-Brom-2-(4'-brom-phenyl)-pyrimidazol, welches man durch Kondensation von 5-Brom-2-amino-pyridin mit 4,ω-Dibrom-acetophenon erhielt.

Analog ergab die Kondensation von 2-Amino-4-carbamoyl-pyridin mit 4,ω-Dibrom-acetophenon 2-(4'-Brom-phenyl)-7-carbamoyl-pyrimidazol. Das daraus glatt herstellbare 2-(4'-Brom-phenyl)-7-cyano-pyrimidazol bildete die Schlüsselverbindung für die Darstellung des 2-(4'-Amidino-phenyl)-7-amidino-pyrimidazol-dihydrochlorids.

Über das durch Ringschluß von 2-Methyl-5-cyano-pyridin mit 4,ω-Dibrom-acetophenon erhältliche 2-(4'-Brom-phenyl)-6-cyano-indolizin ge-

langte man zum 2-(4'-Amidino-phenyl)-6-amidino-indolizin-dihydrochlorid.

Ausgehend von 4-Cyano-benzoyl-chlorid und Hydrazin stellte man N,N'-Bis-(4-cyano-benzoyl)-hydrazin her und erhielt aus diesem durch Ringschluß 2,5-Bis-(4'-cyano-phenyl)-1,3,4-oxdiazol als Vorstufe des gegen menschen- und tierpathogene Trypanosomen gut wirksamen 2,5-Bis-(4'-amidino-phenyl)-1,3,4-oxdiazol-dihydrochlorids.

In gleicher Reaktionsfolge war aus 3-Cyano-benzoyl-chlorid 2,5-Bis-(3'-amidino-phenyl)-1,3,4-oxdiazol-dihydrochlorid herstellbar.

N,N'-Bis-(4-amidino-phenyl)-N-formyl-äthylendiamin-dihydrochlorid wurde ausgehend von dem bekannten N,N'-Bis-(4-cyano-phenyl)-äthylendiamin durch Formylierung dargestellt.

Die als Ausgangssubstanzen für 3-Amidino-phenyl-(4'-amidino-benzyl)-sulfid-dihydrochlorid und 4-Amidino-phenyl-(4'-amidino-benzyl)-sulfid-dihydrochlorid benötigten Dicyano-Verbindungen waren durch Alkylierung von 3- und 4-Brom-thiophenol mit 4-Cyano-benzyl-bromid über 3- und 4-Brom-phenyl-(4'-cyano-benzyl)-sulfid gut darstellbar.

THEORETISCHER TEIL

Trypanocide Diamidine

Im Jahre 1935 berichteten N. v. J a n c s ó und H. v. J a n c s ó¹⁾ über die Wirksamkeit von Synthalin^(R), 1,10-Di-guanidino-decan-dihydrochlorid, bei der Infektion der Maus mit Trypanosoma brucei. Unabhängig davon machte K. S c h e r n^{2) 3)} fast gleichzeitig dieselbe Beobachtung und vertrat die Ansicht, daß Synthalin^(R) nicht nur indirekt, durch seine blutzuckersenkende Wirkung, sondern auch direkt eine spezifisch toxische Wirksamkeit auf Trypanosomen entfalten sollte. Daß diese direkte Einwirkung vorlag, wurde 1937 von E. M. L o u r i e und W. Y o r k e^{4, 5)} in der Liverpool School of Tropical Medicine durch in vitro-Versuche mit Trypanosomen eindeutig bewiesen. Bei der anschließenden Suche nach besser wirksamen Substanzen stellten H. K i n g, E. M. L o u r i e und W. Y o r k e⁶⁾ eine Vielzahl von α, ω -bibasischen Alkanen her, wobei die Amidino-Gruppe eine eindeutige Überlegenheit gegenüber der Guanidino- und der Amino-Gruppe zeigte. Die Variationen in der Kohlenstoffkette führten in der Folgezeit zu einer wesentlichen Verbesserung der Wirksamkeit, wenn die beiden Amidino-Gruppen über jeweils einen Benzolring mit einer zwischen diesen beiden Ringen befindlichen Brücke verbunden waren. Von der großen Zahl solcher in para- oder meta-Stellung verbrückten aromatischen Diamidine, welche bei der Firma M a y & B a k e r Ltd., Dagenham, England, synthetisiert wurden, kam 1939 als erstes Arzneimittel das von A. J. E w i n s und J. N. A s h l e y⁸⁾ hergestellte, stark trypanocide trans-4,4'-Diamidino-stilben unter dem Namen Stilbamidin^(R) in den Handel. Das im gleichen Arbeitskreis dargestellte und 1942 beschriebene, weniger toxische Pentamidin^(R), 1,5-Bis-(4'-amidino-phenoxy)-pentan⁹⁾, wirkte therapeutisch und prophylaktisch gegen die durch

Trypanosoma gambiense verursachte westafrikanische, menschliche Schlafkrankheit Pentamidin ^(R) besaß jedoch keine brauchbare Wirksamkeit gegen die durch die Infektion mit Trypanosoma congolense hervorgerufene Schlafkrankheit der Rinder, die in Afrika zu großen Einbußen an wertvollen Nahrungsmitteln und Wirtschaftsgütern führt. Erst in dem von H. Jensch ¹⁰⁾ in den Laboratorien der Farbwerke Hoechst dargestellten 1,3-Bis-(4'-amidino-phenyl)-triacen-diaceturat, dem Berenil ^(R), besaß man ein Diamidin, welches sich nicht nur gegen menschenpathogene, sondern vor allen Dingen gegen rinderpathogene Trypanosomen als ausgezeichnet wirksam erwies.

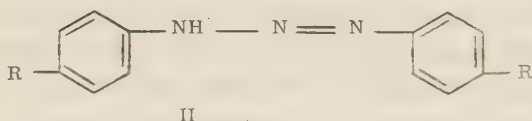
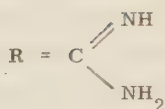
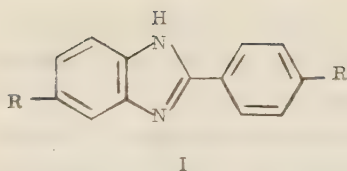
Bei den intensiven Untersuchungen am trans-4,4'-Diamidino-stilben stellte man fest, daß der bei Belichtung zu beobachtende Wirkungsabfall mit einer Umwandlung in das kaum wirksame cis-4,4'-Diamidino-stilben verbunden war. Da nebenher noch weitere photochemische Reaktionen erfolgten, schlug A. J. Henry ^{5, 11)} 1943 vor, eine Verbindung herzustellen, in der durch einseitigen Ringschluß über eine -CH₂-Gruppe die Doppelbindung in der trans-Form festgelegt ist. Diese Idee ist jedoch erst 1968 von E. Demant ¹²⁾ verwirklicht worden. Das von ihm synthetisierte 2-(4'-Amidino-phenyl)-6-amidino-inden zeigte in der Tat die von A. J. Henry erwartete gute Wirksamkeit gegen menschen- wie gegen tierpathogene Trypanosomen ¹³⁾. Ob auch schon J. D. Bower, F. F. Stephens und D. G. Wibberley ¹⁴⁾ an diese Idee von A. J. Henry anknüpften, als sie 1950 trypanocide Diamidine aus der Reihe des 2-Phenyl-benzoxazols, -benzthiazols und -benzimidazols darstellten, ist nicht bekannt. Als wirksamste Verbindung in dieser Reihe erwies sich das 2-(4'-Amidino-phenyl)-5 (bzw. 6)-amidino-benzimidazol, das sich sowohl gegen menschenpathogene Trypanosomen, als auch gegen T. congolense durch eine beträchtliche Wirksamkeit auszeichnete.

Durch Ersatz der C-Atome in 1-, 2-, 3- und 3a-Stellung des 5-Ringes im 2-Phenyl-inden-Gerüst durch heterocyclische Ringglieder ist

eine Vielzahl von Variationen denkbar, von denen im hiesigen Institut zu nächst das 2-Phenyl-thionaphthen und das 2-Phenyl-benzofuran als Grundgerüste für Diamidine verwendet wurden. Das von E. Hiecke ¹⁵⁾ 1961 synthetisierte 2-(4'-Amidino-phenyl)-6-amidino-thionaphthen ¹⁶⁾ besitzt im Mäuseversuch eine ausgezeichnete Wirksamkeit gegen menschenpathogene Trypanosomen und für das von H.H. Misere ¹⁷⁾ 1966 beschriebene 2-(4'-Amidino-phenyl)-5-amidino-thionaphthen ¹⁶⁾ konnte man eine gute Wirksamkeit an mit rinderpathogenen Trypanosomen infizierten Mäusen finden. Es zeigte sich, daß die Kombination von zwei Amidino-Gruppen in 4', 5- und 4', 6-Stellung des 2-Phenyl-thionaphthens besser wirksame Verbindungen lieferte, als die Kombination 3', 5 ¹⁷⁾ oder 3', 6 ¹⁸⁾. Daß der Ersatz von Schwefel durch Sauerstoff keine Verbesserung in der Wirksamkeit erbrachte, konnte an den von G. Bergen ¹⁹⁾ dargestellten 4', 5- und 4', 6-Diamidino-Verbindungen des 2-Phenyl-benzofurans gezeigt werden.

2-(4'-Amidino-phenyl)-5 (bzw. 6)-amidino-benzotriazol

Nachdem von J.D. Bower, F.F. Stephens und D.G. Wiberley ¹⁴⁾ das 2-(4'-Amidino-phenyl)-5 (bzw. 6)-amidino-benzimidazol (I) als besonders trypanocid herausgestellt wurde, und nachdem im Berenil ^(R) (II) die Anwesenheit von drei Stickstoffatomen zwischen den beiden amidinogruppentragenden Benzolringen für die gute Wirksamkeit

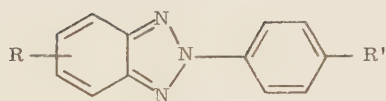
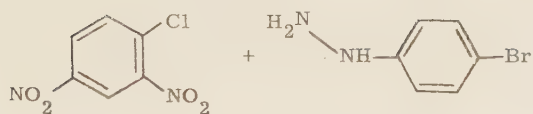


gegen rinderpathogene Trypanosomen als wesentlich erschien, habe ich zuerst das 2-(4'-Amidino-phenyl)-5 (bzw. 6)-amidino-benzotriazol-dihydrochlorid (IIIe) hergestellt.

Sämtliche in der vorliegenden Dissertationsarbeit aufgeführten Diamidino-Verbindungen wurden nach der von A. Pinner ²⁰⁾ angegebenen Methode aus den Dicyano-Verbindungen über die Stufe der Diiminoäther-Dihydrochloride hergestellt, wobei die Vollständigkeit der Umsetzung im IR-Spektrum am Fehlen der Nitril-Bande bei 2250 cm^{-1} kontrolliert werden konnte. Die zum Teil charakterisierten Diiminoäther-Dihydrochloride setzte man mit absolutem, ammoniakgesättigtem Alkohol zu den freien Diamidino-Verbindungen um, welche man wegen ihrer Unbeständigkeit durch Behandeln mit 2n Salzsäure sofort in die Dihydrochloride überführte. Diese Salze wurden durch Auflösen in Wasser und erneutes Fällen entweder mit Salzsäure oder mit Aceton gereinigt.

Die als Schlüsselverbindungen benötigten Dinitrile ihrerseits wurden von mir ausnahmslos durch den bekannten Austausch von Brom gegen die Cyano-Gruppe am Benzolring durch Kupfer (I)-cyanid in siedendem Chinolin ²¹⁾ erhalten, wobei sich in manchen Fällen eine Abwesenheit von Luft-sauerstoff als günstig erwies.

Formelschema 1



III a - f

	R	R'
a)	NO ₂	Br
b)	NH ₂	Br
c)	Br	Br
d)	CN	CN
e)		
f)	COOH	COOH

Zur Herstellung des genannten 2-(4'-Amidino-phenyl)-5 (bzw. 6)-amidino-benzotriazol-dihydrochlorids (IIIe) war demnach das noch unbekannte 5 (bzw. 6)-Brom-2-(4'-bromphenyl)-benzotriazol (IIIc) notwendig. Für seine Darstellung wurde das von M. P. Schmidt und A. Hagenböcker²²⁾ beschriebene 5 (bzw. 6)-Amino-2-(4'-amino-phenyl)-benzotriazol einer Sandmeyer-Reaktion mit Kupfer (I)-bromid in 48-prozentiger Bromwasserstoffsäure²³⁾ unterworfen, wobei man die gewünschte Dibrom-Verbindung (IIIc) in 73-prozentiger Ausbeute erhielt.

Ein weiterer, weniger brauchbarer Weg zu IIIc dürfte vom bekannten 5 (bzw. 6)-Nitro-2-(4'-brom-phenyl)-benzotriazol (IIIa)²⁴⁾ ausgehen, das mit Zinn (II)-chlorid und konz. Salzsäure in Spiritus in befriedigender Ausbeute zu IIIb reduziert wurde. Dessen Schwerlöslichkeit behinderte die Sandmeyer-Reaktion zu IIIc.

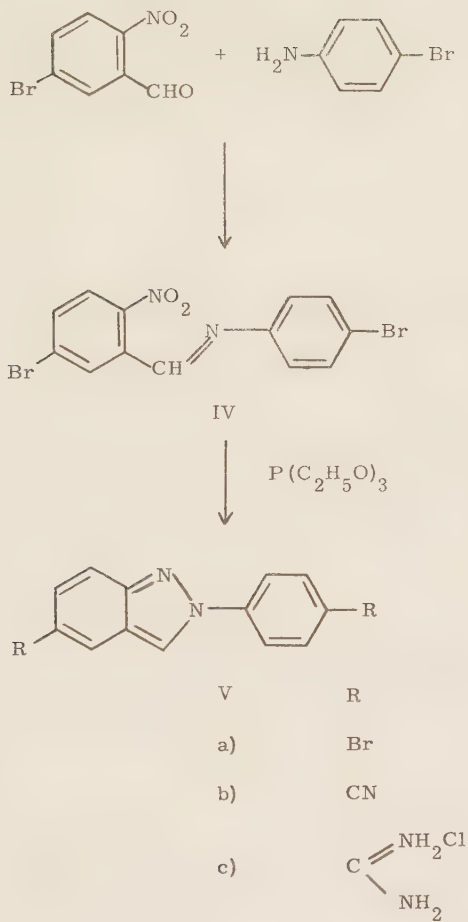
Das Diamidin IIIe übertraf zwar I an trypanocider Wirksamkeit im Mäuseversuch²⁵⁾, war aber II unterlegen.

Deshalb veränderte man die gegenseitige Stellung der beiden Stickstoffatome im Fünfring des Benzimidazols, wodurch man zu den Grundgerüsten des Indazols und des Pyrimidazols gelangte.

2-(4'-Amidino-phenyl)-5-amidino-indazol

Das unsubstituierte 2-Phenyl-indazol wurde unter anderem von J. J. Cadogan und Mitarbeitern²⁶⁾ durch reduktiven Ringschluß von N-Benzyliden-anilin in Triäthylphosphit erhalten. Das für die analoge Reaktion benötigte N-(5'-Brom-2'-nitro-benzyliden)-4-brom-anilin (IV) fiel in 91-prozentiger Ausbeute bei der Umsetzung von 4-Brom-anilin²⁷⁾ mit 5-Brom-2-nitro-benzaldehyd²⁸⁾ in Benzol an. Der Ringschluß zum 5-Brom-2-(4'-brom-phenyl)-indazol (Va) mit Triäthylphosphit gelang am besten

Formelschema 2



unter zusätzlicher Verwendung von Chlorbenzol als Lösungsmittel. Die auf diese Weise in 49-prozentiger Ausbeute erhältliche Dibrom-Verbindung Va konnte über das 2-(4'-Cyano-phenyl)-5-cyano-indazol (Vb) in das Diamidin-dihydrochlorid Vc überführt werden, welches an mit Trypanosoma rhodesiense und T. gambiense infizierten Mäusen ausgezeichnet wirksam war ²⁹⁾.

2-(4'-Amidino-phenyl)-6-und -7-amidino-pyrimidazol

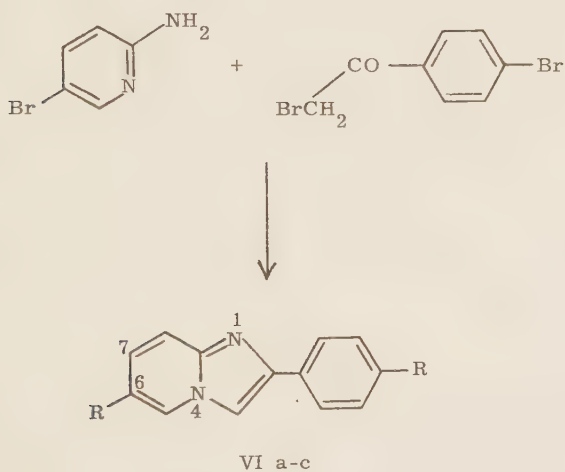
Man überlegte sich nun, ob diese Wirksamkeit von Vc noch weiter gesteigert werden könnte, wenn die beiden Stickstoffatome im Grundgerüst so eingebaut würden, daß eine der Amidino-Gruppe entsprechende Anordnung etwa in der Mitte des Moleküls vorliegen würde, wie etwa im 2-(4'-Amidino-phenyl)-6-amidino-pyrimidazol-dihydrochlorid (Vic) oder im 2-(4'-Amidino-phenyl)-7-amidino-pyrimidazol-dihydrochlorid (VIIc).

Zur Herstellung der für Vic erforderlichen 4',6-Dicyano-Verbindung VIb diente der auf A. E. Tschitschibabin ³⁰⁾ zurückgehende, allgemeine Ringschluß ^{31, 32)} von 5-Brom-2-amino-pyridin ^{33, 34)} mit 4,ω-Dibrom-acetophenon zu 6-Brom-2-(4'-brom-phenyl)-pyrimidazol (VIa), welches in das 2-(4'-Cyano-phenyl)-6-cyano-pyrimidazol (VIb) überführt wurde.

Um das 2-(4'-Cyano-phenyl)-7-cyano-pyrimidazol (VIIc) herzustellen, wollte man zunächst vergeblich in dem bekannten 7-Methyl-2-(4'-brom-phenyl)-pyrimidazol (VIIg) ³¹⁾ die Methylgruppen mit N-Brom-succinimid bromieren. Diese Brommethylgruppe hätte man einem von E. Hieke ³⁵⁾ beschrittenen Weg folgend dann durch eine Sommelet-Reaktion ³⁶⁾ in die Formylgruppe umwandeln und diese über das Oxim in die Nitrilgruppe überführen können. Bei der Bromierung von VIIg mit N-Brom-succinimid

entstand jedoch eine mit Hexamethylentetramin nicht reagierende, kernbromierte Verbindung. Eine Kernbromierung von 2-Methyl-pyridon-(6) mit N-Brom-succinimid zum 3,5-Dibrom-2-hydroxy-6-methyl-pyridin wurde von R. Adams und A.W. Schrecker³⁷⁾ beobachtet.

Formelschema 3



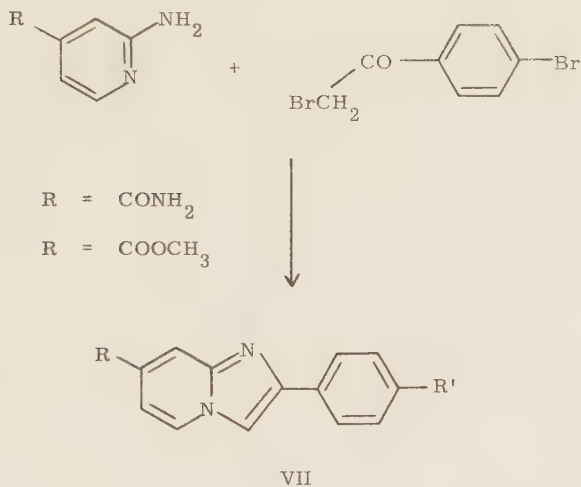
- R
- a) Br
 - b) CN
 - c) $\text{C} \begin{matrix} \text{NH}_2\text{Cl} \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$

Das 2-(4'-Brom-phenyl)-7-cyano-pyrimidazol (VIIb) konnte schließlich mit Hilfe des bekannten 2-Amino-4-carbamoyl-pyridin³⁸⁾ erhalten werden. Zu seiner Herstellung wurde das käufliche 2-Amino-4-methyl-pyridin mit Acetanhydrid acetyliert, das entstandene 2-Acetamino-4-methyl-pyridin³⁸⁾ mit Kaliumpermanganatlösung zur 2-Acetamino-pyridin-carbonsäure-(4)³⁸⁾ oxydiert, diese Säure mit Methanol unter gleichzeitiger Entacetylierung der Aminogruppe³⁸⁾ verestert und der Methylester schließlich in konz. Ammoniakflüssigkeit zu 2-Amino-4-carbamoyl-pyridin umgesetzt³⁸⁾. Dieses kondensierte mit 4,ω-Dibrom-acetophenon in siedendem absolut. Äthanol unter Ringschluß in 67-prozentiger Ausbeute zum 2-(4'-Brom-phenyl)-7-carbamoyl-pyrimidazol (VIIa). Nach der von Pl. A. Plattner, W. Keller und A. Bollert³⁹⁾ für die Herstellung von 2-Methyl-5-cyano-pyridin angegebenen Weise mit Phosphoroxidtrichlorid konnte VIIa glatt zum 2-(4'-Brom-phenyl)-7-cyano-pyrimidazol (VIIb) dehydratisiert werden. Dessen Überführung mit Kupfer (I)-cyanid in Chinolin unter Stickstoff zum 2-(4'-Cyano-phenyl)-7-cyano-pyrimidazol (VIIc) und die weitere Umsetzung zu VIId bot keine Schwierigkeiten.

Das Diamidin VIc des Pyrimidazols erwies sich weniger trypanocid²⁹⁾ als das analog gebaute Diamidin Vc des Indazols. Den Dreiding Modellen nach beträgt der Abstand der kationischen Zentren der beiden Amidino-Gruppen im VIc 11,6 Å und im Vc 11,7 Å, so daß der Wirkungsunterschied nicht allein auf die Abstände der beiden Amidino-Gruppen zurückgeführt werden kann.

Um die Bedeutung des Stickstoffs in 1-Stellung von VIc kennenzulernen, wurde er im 2-(4'-Amidino-phenyl)-6-amidino-indolizin-dihydrochlorid (VIIf) durch die isostere CH-Gruppe ersetzt.

Formelschema 4

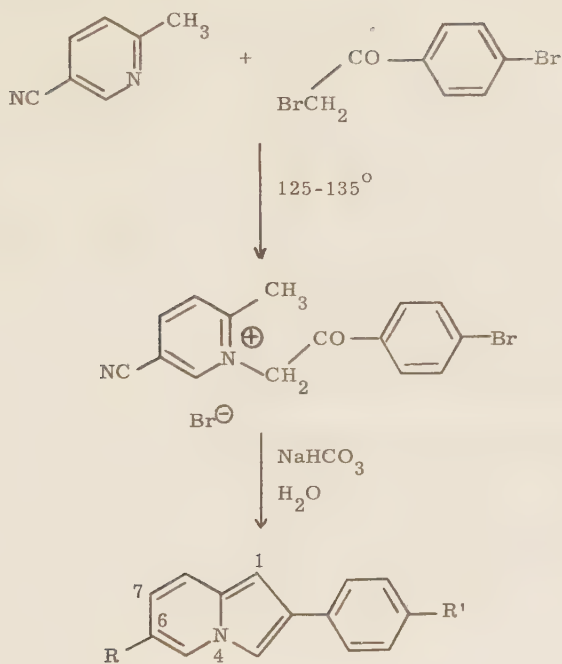


VII	R	R'
a)	CONH_2	Br
b)	CN	Br
c)	CN	CN
d)	$\text{C} \begin{array}{l} \text{=NH}_2\text{Cl} \\ \text{NH}_2 \end{array}$	$\text{C} \begin{array}{l} \text{=NH}_2\text{Cl} \\ \text{NH}_2 \end{array}$
e)	COOCH_3	Br
f)	COOH	Br
g)	CH_3	Br

2-(4'-Amidino-phenyl)-6-amidino-indolizin

Bei der Herstellung von VIIIc benützte man die zuerst von A.E. Tschitschibabin⁴⁰⁾ und später wiederholt in der Literatur^{32,41)} beschriebene Cyclisierung von Derivaten des N-Phenacyl-2-methyl-pyridinium-bromids in karbonat- oder hydrogencarbonat-alkalischer Lösung zum entsprechend substituierten 2-Phenyl-indolizin. Das Ausgangsmaterial, 2-Methyl-5-äthyl-pyridin (pract., 95%; Fluka A.G., Buchs, Schweiz), wurde auf dem von Pl. A. Plattner, W. Keller und A. Bolter³⁹⁾ angegebenen Syntheseweg über die 2-Methyl-pyridin-carbonsäure-(5), sowie über deren Ester und Säureamid in 2-Methyl-5-cyano-pyridin umgewandelt. Bei der Umsetzung von 4,ω-Dibrom-acetophenon und 2-Methyl-5-cyano-pyridin zum N-(4'-Brom-phenacyl)-2-methyl-5-cyano-pyridinium-bromid erwies es sich als günstig, die Reaktion wie V.S. Venturella⁴²⁾ ohne Lösungsmittel durchzuführen. Dabei erzielte man die besten Resultate, wenn man die Temperatur des Ölbad, das zur Erwärmung der Schmelze diente, zwischen 125° und 135° hielt, da einerseits über 125° das 4,ω-Dibrom-acetophenon gerade vollkommen geschmolzen war, und andererseits über 135° eine spontane Zersetzung des quartären Salzes eintreten konnte. Daß die bei plötzlichem Beginn der Bildung des Pyridinium-Bromids, insbesondere bei größeren Ansätzen auftretende Reaktionswärme zur spontanen Verharzung des Ansatzes führen kann, beobachteten ebenfalls L.A. Walter und Ph. Margolis⁴¹⁾. In meinen Versuchen konnte ich die Reaktion dadurch beherrschen, daß ich sie in dünner Schicht in offenen Bechergläsern ausführte, welche nur wenig in ein Ölbad eintauchten. Nach Ringschluß des Pyridinium-Bromids in Natriumhydrogencarbonat-Lösung erhielt man das 2-(4'-Brom-phenyl)-6-cyano-indolizin (VIIIa) in einer Ausbeute von 39 %. Unschwer gelangte man von VIIIa über das Dinitril VIIIb zum Diamidin VIIIc.

Formelschema 5



VIII

R

R'

a)

CN

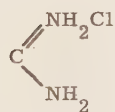
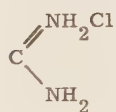
Br

b)

CN

CN

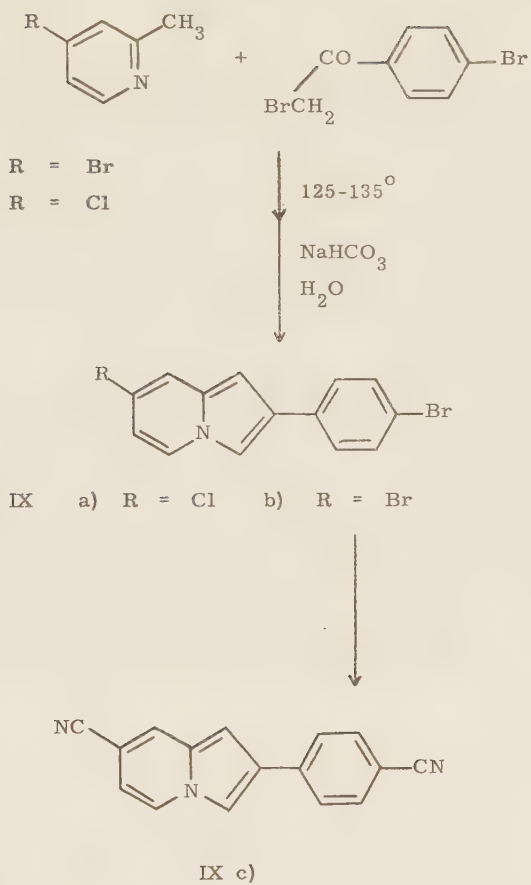
c)



Mit dem Ziel, auch das analoge 4',7-Diamidin in die Hand zu bekommen, wurde 4-Brom-2-methyl-pyridin ⁴³⁾ mit 4,ω-Dibrom-acetophenon in der oben beschriebenen Weise ⁴²⁾ zum quartären Salz umgesetzt und dieses dann cyclisiert. Da jedoch das 4-Brom-2-methyl-pyridin zwischen 125 und 135° bereits sehr schnell mit sich selbst zu quartären Polymerisaten reagierte, konnte das gewünschte 7-Brom-2-(4'-brom-phenyl)-indolizin (IXb) nur in etwa 5-prozentiger Ausbeute erhalten werden. Wegen der schweren Zugänglichkeit des 4-Brom-2-methyl-pyridins wurde die gleiche Reaktion mit dem leichter zugänglichen 4-Chlor-2-methyl-pyridin ⁴⁴⁾ versucht, wobei die Ausbeute allerdings noch geringer war. Aus Materialmangel konnte IXb nur bis zum 2-(4'-Cyano-phenyl)-7-cyano-indolizin (IXc) in einer Ausbeute von 36 % überführt werden.

Die Struktur des 7-Chlor-2-(4'-brom-phenyl)-indolizins (IXa) und des 2-(4'-Brom-phenyl)-6-cyano-indolizins (VIIIa) konnte durch UV-Absorptionsspektren belegt werden. Die Substitution mit Halogen oder Cyan am Indolizin-Ring bedingte eine bathochrome Verschiebung des Absorptionsmaximums gegenüber dem des 2-Phenyl-indolizins ⁴⁵⁾.

Formelschema 6



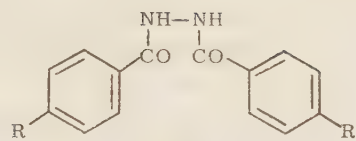
2, 5-Bis-(4'-amidino-phenyl)-1, 3, 4-oxdiazol und

2, 5-Bis-(3'-amidino-phenyl)-1, 3, 4-oxdiazol.

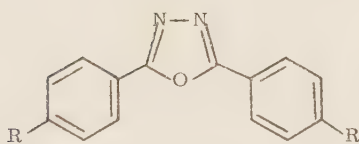
In den zuvor dargestellten, mehr oder weniger trypanociden Diamidinen lag als aromatisches Grundgerüst stets ein mit einem Benzolring anellierter, heterosubstituierter Fünfring mit einem Phenylrest in 2-Stellung vor. Als weitere Variation dieses Bauprinzips stellte man sich vor, daß man durch Trennung des heterosubstituierten Fünfringes vom anellierten Benzolring ein aromatisches, aus drei Ringen bestehendes Gerüst erhalten könnte, welches einen C-5-Heterocyclus als Brücke zwischen zwei Benzolringen besitzt.

Ein dieser Vorstellung entsprechendes Molekül bot sich im 2, 5-Bis-(4'-amidino-phenyl)-1, 3, 4-oxdiazol-dihydrochlorid (XIb) mit einem Abstand der Amidino-Gruppen von $13,0 \text{ \AA}$. Das gegen menschen- und rinderpathogene Trypanosomen ausgezeichnet wirksame Berenil^(R) besitzt einen sehr ähnlichen, mit $13,6 \text{ \AA}$ anzunehmenden Abstand⁴⁶⁾ der kationischen Zentren. Im Mäuseversuch zeigte das Diamidin XIb eine überraschend gute Wirksamkeit gegen *Trypanosoma rhodesiense*, verbunden mit einer schwächeren, aber deutlichen Wirksamkeit gegen *Trypanosoma congolense*.

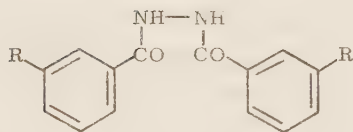
Formelschema 7



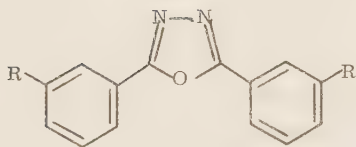
Xa



XI a, b



XIIa



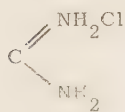
XIII a, b

R

a)

CN

b)



Die Herstellung des 2,5-Bis-(4'-amidino-phenyl)-1,3,4-oxdiazol-dihydrochlorids (XIb) nahm ihren Ausgang beim 4-Cyano-benzoyl-hydrazin ⁴⁷⁾, das mit 4-Cyano-benzoyl-chlorid ⁹⁾ in 63-prozentiger Ausbeute acyliert wurde. Das so erhaltene N,N'-Bis-(4-cyano-benzoyl)-hydrazin (Xa) konnte auch aus 2 Mol 4-Cyano-benzoyl-chlorid und 1 Mol Hydrazinhydrat mit einer Ausbeute von 53 % hergestellt werden ⁴⁸⁾. Für den Ringschluß $Xa \longrightarrow XIa$ eignete sich am besten Phosphoroxidtrichlorid ⁴⁸⁾.

Das zum XIb isomere 2,5-Bis-(3'-amidino-phenyl)-1,3,4-oxdiazol-dihydrochlorid (XIIf) war besonders deshalb von Interesse, weil 1960 von J.N. Ashley, S.S. Berg und J.M.S. Lucas ⁴⁹⁾ das unter dem Namen Diampron ^(R) im Handel befindliche 3,3'-Diamidino-carbanilid als eine vor allem bei Babesia-Infektionen, nicht aber bei Trypanosomen-Infektionen, hochwirksame Verbindung beschrieben worden war. Hingegen war das 4,4'-Diamidino-carbanilid ⁹⁾ bei der Infektion der Maus mit Trypanosoma rhodesiense und T. congolense nahezu unwirksam ⁴⁾ und es zeigten 1,3-Bis-(3'-amidino-phenoxy)-propan ⁹⁾ und 1,5-Bis-(3'-amidino-phenoxy)-pentan ⁹⁾ eine kaum nennenswerte Aktivität gegen die Infektion der Maus mit Trypanosoma equiperdum. Auch die im hiesigen Institut dargestellten 2-(3'-Amidino-phenyl)-5- und -6-amidino-thionaphthene ^{17, 18)} waren von wesentlich geringerer trypanocider Wirksamkeit als die entsprechenden 4',5- und 4',6-Verbindungen ¹⁶⁾.

Die Darstellung des 2,5-Bis-(3'-amidino-phenyl)-1,3,4-oxdiazol-dihydrochlorids (XIIf) erfolgte ausgehend von 3-Cyano-benzoyl-chlorid ⁵⁰⁾ und Hydrazinhydrat. Das durch doppelseitige Acylierung des Hydrazins in 47-prozentiger Ausbeute anfallende N,N'-Bis-(3-cyano-benzoyl)-hydrazin (XIIa) konnte in 76-prozentiger Ausbeute in Phosphoroxidtrichlorid ⁴⁸⁾ zum 2,5-Bis-(3'-cyano-phenyl)-1,3,4-oxdiazol (XIIIa) cyclisiert werden.

2,5-Bis-(4'-amidino-benzyl)-1,3,4-oxdiazol und

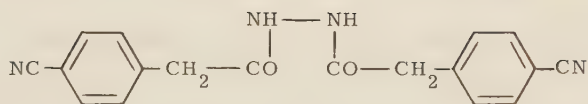
2,5-Bis-(4'-amidino-phenoxy-methyl)-1,3,4-oxdiazol

Bei der Anwendung von im Tageslicht stark fluoreszierenden Arzneimitteln ist stets mit der Gefahr einer Photosensibilisierung zu rechnen. Es interessieren daher nicht fluoreszierende Diamidine, welche sich von dem stark fluoreszierenden und stark trypanociden 2,5-Bis-(4'-amidino-phenyl)-1,3,4-oxdiazol-dihydrochlorid (XIb) ableiten. Erzielt wird dies durch Isolierung der drei aromatischen Ringe jeweils mit einer CH_2 -Gruppe oder einer O-CH_2 -Gruppe. Im 2,5-Bis-(4'-amidino-phenoxy-methyl)-1,3,4-oxdiazol-dihydrochlorid (XVIIb) besitzen die Amidino-Gruppen einen Abstand von $17,5 \text{ \AA}$, der dem maximalen Abstand im Pentamidin^(R) von $17,4 \text{ \AA}$ gleicht. Die Entfernung der beiden Amidino-Gruppen im 2,5-Bis-(4'-amidino-benzyl)-1,3,4-oxdiazol-dihydrochlorid (XVb) beträgt $14,4 \text{ \AA}$.

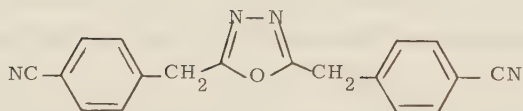
Zur Herstellung des letzteren (XVb) acylierte man Hydrazin beidseitig mit 4-Cyano-phenyl-acetyl-chlorid⁵¹⁾ und erhielt in 43-prozent. Ausbeute N,N'-Bis-(4'-cyano-phenyl-acetyl)-hydrazin (XIV). Der Ringschluß zum 2,5-Bis-(4'-cyano-benzyl)-1,3,4-oxdiazol (XVa) gelang glatt in Dimethylformamid, welchem man etwa 15 Prozent Chlorsulfonsäure^{71,72)} zugesetzt hatte, wobei letztere in 20m Überschuß, bezogen auf XIV, angewandt wurde.

Das für die Darstellung des 2,5-Bis-(4'-amidino-phenoxy-methyl)-1,3,4-oxdiazol-dihydrochlorids (XVIIb) benötigte Dinitril (XVIIa) war durch Ringschluß von N,N'-Bis-(4-cyano-phenoxy-acetyl)-hydrazin (XVI) in der vorstehend erwähnten Mischung von Dimethylformamid und Chlorsulfonsäure^{71,72)} zugänglich. XVI wurde in verschiedenen Varianten, aber am einfachsten aus 4-Cyano-phenoxy-acetyl-chlorid⁵²⁾ und Hydrazinhydrat dargestellt.

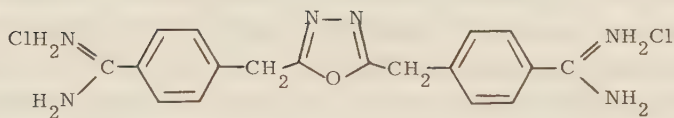
Formelschema 8



XIV

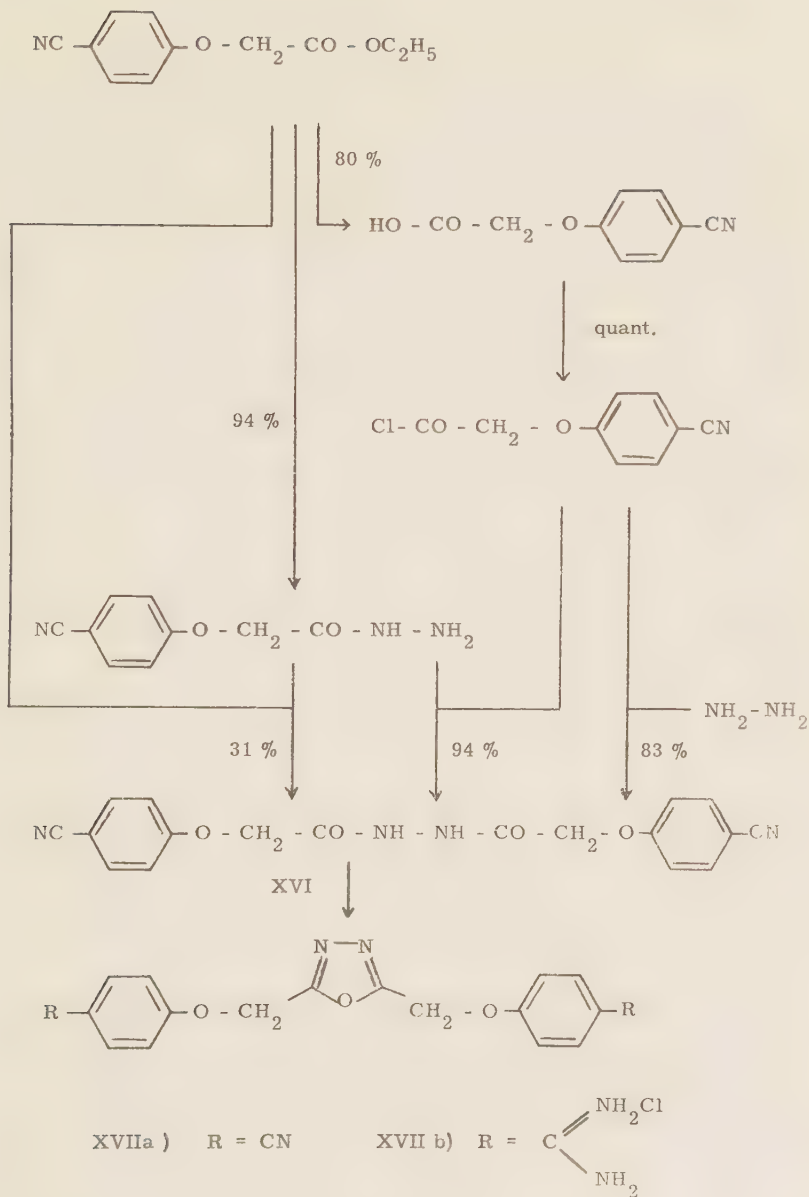


XVa



XVb

Formelschema 9



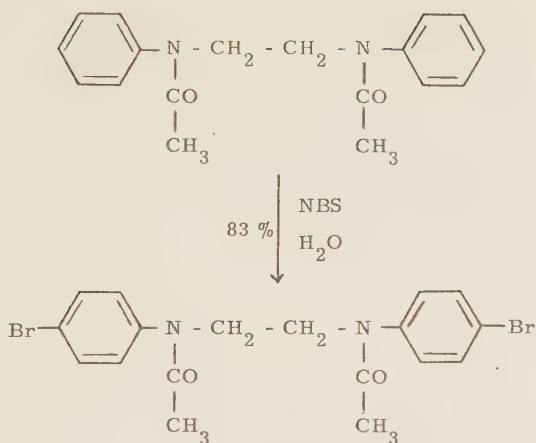
N, N' - Bis-(4-amidino-phenyl)-N-formyl-äthylendiamin

Das N, N' - Bis-(4-amidino-phenyl)-äthylendiamin-dihydrochlorid wurde in einer Arbeit von S. S. B e r g ⁵³⁾ als "Diamidin ohne bedeutende Wirksamkeit" beschrieben. Dementsprechend könnte man annehmen, daß eine an dem einen Stickstoffatom der aliphatischen Brücke zusätzlich formylierte Diamidino-Verbindung keinen großen Unterschied in ihrer trypanociden Wirkung gegenüber der nicht formylierten zeigen sollte. Nach einer von W. S h i v e und Mitarbeitern ⁵⁴⁾ veröffentlichten Arbeit kann sich jedoch zwischen dem N, N' -Diphenyl-N-formyl-äthylendiamin und dem 1, 3-Diphenyl-imidazolinium-Salz ein pH-abhängiges Gleichgewicht einstellen. In einer wäßrigen, stark sauren Lösung liegt das Gleichgewicht hauptsächlich auf Seiten des Imidazolinium-Salzes, in einer stark alkalischen herrscht hauptsächlich die ringoffene N-Formyl-Form vor.

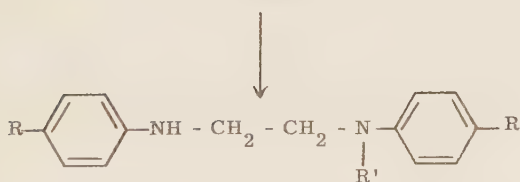
Bei einer Übertragung dieses Gleichgewichts auf eine neutrale, wäßrige Lösung von N, N' - Bis-(4-amidino-phenyl)-N-formyl-äthylendiamin-dihydrochlorid (XIXd) wäre 1, 3-Bis-(4' -amidino-phenyl)-imidazolinium-chlorid-dihydrochlorid (XX) zu erwarten gewesen. Dieses hätte sich durch eine Halogenid-Bestimmung feststellen lassen. Durch eine potentiometrische Chlorid-Analyse konnte jedoch gezeigt werden, daß die aus salzsaurer Lösung bei einem pH-Wert von 1 isolierte Substanz nur in der N-Formyl-Form XIXd ohne erkennbare Anteile von XX vorlag. Vermutlich bedingte die durch Salzbildung mögliche Mesomerie der para-ständigen Amidino-Gruppen eine so große Verringerung der Basizität der Brückennstickstoffatome, daß der nucleophile Angriff am C-Atom der Carbonyl-Gruppe nicht mehr stattfinden konnte.

Das formylierte XIXd unterschied sich von dem gleichzeitig im Mäuseversuch gegen Trypanosoma rhodesiense, T. gambiense und T. congolense geprüften schwach wirksamen, nicht formylierten N, N' - Bis-(4' -amidino-phenyl)-äthylendiamin-dihydrochlorid ⁵³⁾ nicht wesentlich.

Formelschema 10



XVIII



XIX

R

R'

a)

Br

H

b)

CN

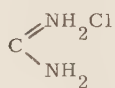
H

c)

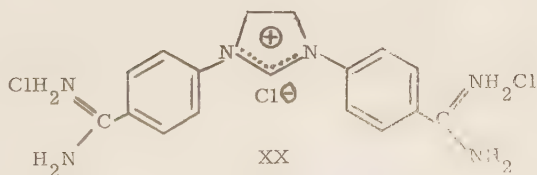
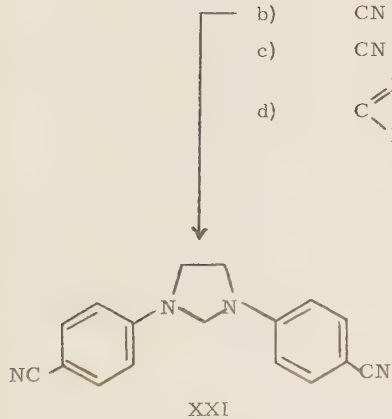
CN

CHO

d)



CHO



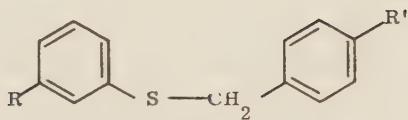
Das von S. S. B e r g ⁵³⁾ als Ausgangssubstanz verwendete N,N' - Bis-(4-brom-phenyl)-äthylendiamin ⁵⁵⁾ konnte nicht, wie von L. J a e n i c k e und E. B r o d e ⁵⁶⁾ angegeben, durch Bromierung von N,N' - Diphenyl-äthylendiamin mit Brom in Essigester bei 0° hergestellt werden. Vielmehr erhielt man eine mit dem von A. E. S c h o u t e n ⁵⁵⁾ beschriebenen N,N' - Bis-(2,4-dibrom-phenyl)-äthylendiamin in Schmelzpunkt, Molekulargewicht, Bromgehalt und N,N' -Diacetyl-derivat übereinstimmende Verbindung, welche L. J a e n i c k e und E. B r o d e entsprechend dem von ihnen angegebenen Schmelzpunkt von 140° auch bekommen haben mußten, aber als das N,N' - Bis-(4-brom-phenyl)-äthylendiamin ansahen. Letztere von A. E. S c h o u t e n mit einem Schmelzpunkt von 108° beschriebene Verbindung konnte man durch Bromierung von N,N' - Diphenyl-N,N' -diacetyl-äthylendiamin ⁵⁵⁾ mit N-Brom-succinimid in wäßriger Lösung ²⁷⁾ zum N,N' - Bis-(4-brom-phenyl)-N,N' -diacetyl-äthylendiamin ⁵⁵⁾ und durch anschließende Entacetylierung ⁵⁷⁾ desselben in wäßrig-äthanolischer Salzsäure in glatter Reaktion erhalten. Eine zweite Möglichkeit, diese Substanz herzustellen, bestand in der Alkylierung von 4-Brom-anilin mit 1,2-Dibrom-äthan, bei der man mit einem Überschuß von etwa 20 % an 4-Brom-anilin in soda-alkalischer Lösung 53 % Ausbeute erzielte. A. E. S c h o u t e n gibt bei Anwendung der doppeltmolaren Menge eine Ausbeute von 60 % an. Das N,N' - Bis-(4-brom-phenyl)-äthylendiamin wurde durch Austausch des Broms gegen die Cyano-Gruppe mit Kupfer (I)-cyanid in Dimethylformamid ⁵⁸⁾ mit 15-prozent. Ausbeute, in Chinolin ²¹⁾ mit 32-prozent. Ausbeute und in Pyridin mit 5-prozent. Ausbeute ⁵³⁾ in das N,N' - Bis-(4-cyano-phenyl)-äthylendiamin ⁵³⁾ umgewandelt. In siedender, konzentrierter Ameisensäure wurde dieses in 55-prozentiger Ausbeute zum N,N' - Bis-(4-cyano-phenyl)-N-formyl-äthylendiamin umgesetzt. Die an anderssubstituierten 1,2-Dianilino-äthanen beobachtete Formylierung beider Brückenstickstoffatome ⁵⁶⁾ wurde von mir bei XIXb nicht beobachtet. Man kann sich erklärend vorstellen, daß die Basizität der beiden Stickstoffatome durch den starken negativ induktiven Effekt der para-

ständigen Cyano-Gruppen sehr verringert und nach der Formylierung des einen der beiden ein zusätzlicher Minus-I-Effekt die Basizität des anderen noch weiter herabsetzt. L. Jaenicke und E. Brode⁵⁶⁾ setzten am Benzol-Ring substituierte N,N'-Diphenyl-äthylendiamine mit Formaldehyd zu 1,3-Diphenyl-imidazolidinen um. In gleicher Weise konnte aus XIXb N,N'-Bis-(4'-cyano-phenyl)-imidazolidin (XXI) dargestellt werden. Dieses konnte mit 30-prozent. Wasserstoffperoxid- oder mit Kaliumpermanganat-Lösung⁵⁶⁾ nicht zum XIXc oxydiert werden.

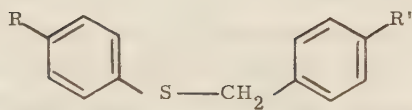
3- und 4-Amidino-phenyl-(4'-amidino-benzyl)-sulfid

In der im Jahre 1942 von J.N. Ashley, H.J. Barber, A.J. Ewins, G. Newbery und A.D.H. Self⁹⁾ veröffentlichten Untersuchung über die Wirksamkeit einer Anzahl aromatischer Diamidine an mit Trypanosoma equiperdum infizierten Mäusen fielen das 1,2-Bis-(4'-amidino-phenyl)-äthan und der 4-Amidino-phenyl-(4'-amidino-benzyl)-äther durch ihre guten trypanociden Eigenschaften auf. Andere Verbindungen, bei denen die Äthan-Brücke des 1,2-Bis-(4'-amidino-phenyl)-äthans durch -CH₂-NH-, -CH₂-CO und -NH-CO ersetzt worden war, waren kaum oder gar nicht wirksam. Es bestand daher das Interesse, das 4-Amidino-phenyl-(4'-amidino-benzyl)-sulfid (XXIIIc) herzustellen, sowie auch die analoge 3,4'-Verbindung XXIIc, in denen eine CH₂-Gruppe der Äthan-Brücke gegen Schwefel ausgetauscht war. Die beiden Diamidine XXIIIc und XXIIc konnte man sich auch aus den hochtrypanociden 2-(4'-Amidino-phenyl)-5- und -6-amidino-thionaphthenen¹⁶⁾ durch Entfernung des 6-Atoms aus dem Thionaphthen-Gerüst unter Ringöffnung ableiten. Der Abstand der beiden kationischen Zentren beträgt bei der 3,4'-Verbindung XXIIc 11,8 Å, bzw. 12,4 Å bei der 4,4'-Verbindung XXIIIc und ist jeweils um 0,2 Å größer als der beim 4',5- und 4',6-Diamidin des 2-Phenyl-thio-

Formelschema 11



XXII



XXIII

XXII , XXIII

R

R'

a)

Br

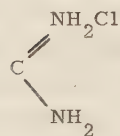
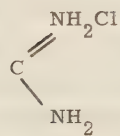
CN

b)

CN

CN

c)



XXII d)

Br

CONH₂

naphthens mit 11,6 Å bzw. 12,2 Å. Beide Thioäther erwiesen sich bei der Prüfung an der Maus sowohl bei der Infektion mit *Trypanosoma congolense* wie auch mit *T. gambiense* als nur schwach wirksam. Dieser Befund bestätigte erneut die von J.N. Ashley und Mitarbeitern ⁹⁾ gemachte Beobachtung, daß durch isosteren Austausch von -O- gegen -S- in der aliphatischen Brücke zwischen den beiden die Amidino-Gruppen tragenden Benzol-Ringen die trypanocide Wirksamkeit größtenteils oder völlig verschwindet. Beispiele dafür sind Bis-(4-amidino-benzyl)-äther ⁹⁾ bzw. -sulfid ⁹⁾ und ganz offenbar das Pentamidin ^(R) bzw. 1,5-Bis-(4'-amidino-phenylmercapto)-pentan ⁵⁹⁾.

Durch Alkylierung von 3- bzw. 4-Brom-thiophenol ⁶⁰⁾ mit 4-Cyano-benzylbromid ⁶¹⁾ unter Verwendung von Natriumäthylat in Äthanol, entsprechend der von J.N. Ashley und Mitarbeitern ⁹⁾ angegebenen Weise zur Herstellung von 4-Cyano-phenyl-(4'-cyano-benzyl)-äther, erhielt man das 3- und das 4-Brom-phenyl-(4'-cyano-benzyl)-sulfid (XXIIa und XXIIIa).

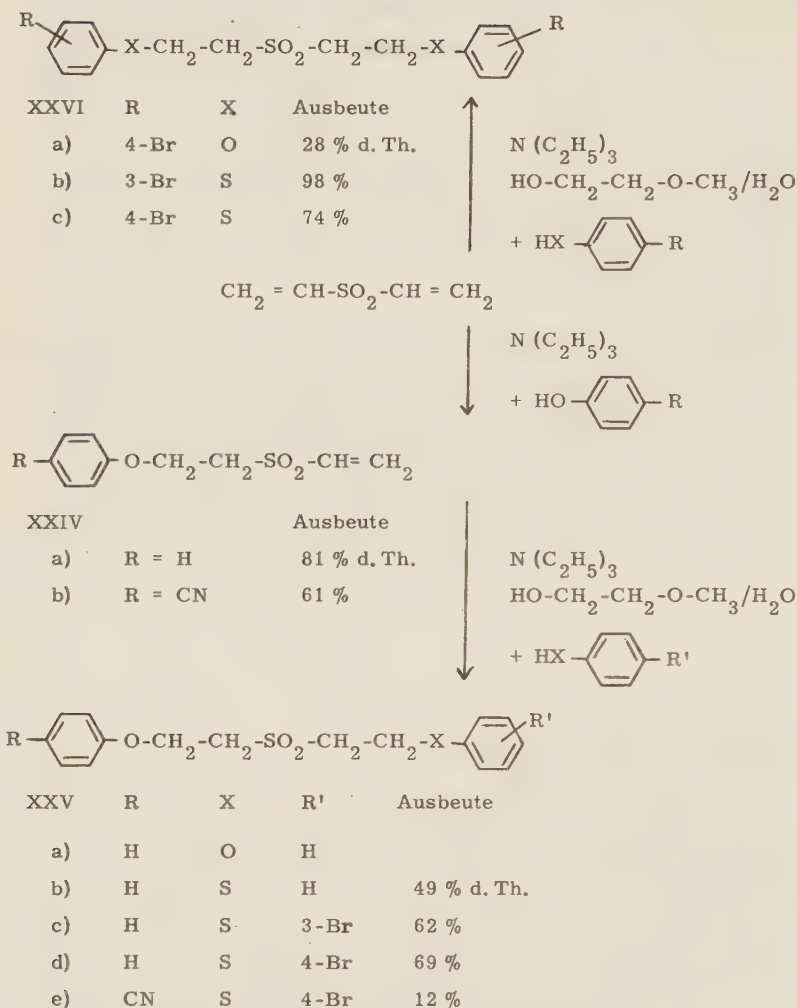
Durch Austausch des Broms gegen die Cyano-Gruppe überführte man diese in die entsprechenden Dinitrile XXIIb und XXIIIb.

Umsetzungen mit Divinylsulfon

An Divinylsulfon ließen sich beidseitig addieren Phenol ^{62, 63)}, 4-Brom-phenol ⁶⁴⁾ sowie 3- und 4-Brom-thiophenol ⁶⁰⁾. 4-Cyano-phenol ^{65, 66)} addierte sich nur zu XXIVb ^{+) an dieses. Infolge der}

+) Herrn Dr. A. Haag im Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg danke ich für die Aufnahme des Massenspektrums mit einem Massenspektrometer vom Typ CH 4 der Firma Varian MAT G.m.b.H.

Formelschema 12



Nucleophilie des Schwefels konnte an XXIVb noch 4-Brom-thiophenol zu XXVe angelagert werden. An das halbseitige Additionsprodukt XXIVa von Phenol an Divinylsulfon ließ sich Phenol, Thiophenol ^{67, 68}, 3- und 4-Brom-thiophenol anlagern. Der versuchte Nitrilaustausch im XXVIa gelang offenbar wegen thermischer Rückspaltung zu Divinylsulfon nicht. Ein möglich erscheinender Nitrilaustausch in XXVIb und c wurde nicht versucht.

EXPERIMENTELLER TEIL

Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert, zu ihrer Bestimmung diente ein Kupferblock nach L i n d s t r ö m.

Die Elementaranalysen wurden bei A. B e r n h a r d t, Mülheim/Ruhr, oder bei Dr. F. und E. P a s c h e r, Bonn, ausgeführt. Zu ihrer Berechnung lag die Atomgewichtstabelle mit dem Wert für C = 12,011 zugrunde.

Wenn nichts anderes angegeben ist, wurden die Analysenproben 24 Stdn. über Paraffinschnitzeln oder Phosphor(V)-oxid i. V. getrocknet.

Unter absolutem Äthanol ist Äthanol, hergestellt aus Spiritus, mit einem Wassergehalt von weniger als 0,02 % zu verstehen. Als Spiritus wurde 96-prozent. Äthanol, mit 1-proz. Petroläther vergällt, bezeichnet. Unter Petroläther ist das bei 40-60⁰, unter Benzin das bei 60-70⁰ und unter Ligroin das bei 90-100⁰ siedende Gemisch flüssiger Paraffin-Kohlenwasserstoffe zu verstehen. Als Chloroform wurde Chloroform DAB 6, stabilisiert mit 1 Prozent Äthanol verwendet.

Als Aktivkohle diente Carbo medicinalis DAB 6 (E. Merck AG.) und als Celite benutzte man Celite 535 (Johns-Manville Intern. Corp., New York).

Als gehärtete Filter wurden Rundfilter "MN Nr. 637" (Machery, Nagel & Co., Düren) verwendet.

Das verwendete, trockene Chlorwasserstoffgas leitete man zum Trocknen durch eine Gaswaschflasche mit konz. Schwefelsäure. Ammoniakgas wurde zur Trocknung durch zwei mit Kaliumhydroxid-Plätzchen gefüllte Säulen mit einem Durchmesser von 2,5 cm und einer Länge von 0,5 m geleitet.

Ammoniakgesättigtes absolutes Äthanol wurde durch anfangs kräftiges und gegen Ende langsames, 1 1/2-stdg. Einleiten von getrocknetem Ammoniakgas in absol. Äthanol unter Ausschluß von Feuchtigkeit bereitet.

Zur Dünnschichtchromatographie verwendete man Kieselgel G nach Stahl (E. Merck A.G.), zur Säulenchromatographie neutrales Aluminiumoxid (E. Merck A.G. oder M. Woelm).

Unter kurzwelligem UV-Licht wird das Licht der Wellenlänge 254 nm eines Niederdruckbrenners der Type NN 8/30 L und unter langwelligem UV-Licht das Licht der Wellenlänge 360 nm eines Niederdruckbrenners der Type NN 15/30 verstanden, welche in dem Gerät Fluotest, Original Hanau der Quarzlampen-Gesellschaft m.b.H., betrieben wurden.

Als Natrium-Fluorescein-Lösung bezeichnet man eine 0,04-prozentige wäßrige Lösung. Die Angaben der Lösungsmittelmengen von Fließmittel beziehen sich auf Raumteile.

Die IR-Spektren wurden in KBr-Preßlingen mit einem Infracord-Gerät, Modell 137, der Perkin-Elmer-Corp. in dankenswerter Weise von Frl. Dr. G. Volz und Frl. M. Mährlein aufgenommen.

Die UV-Absorptionsspektren wurden mit dem Zeiss-Spektralphotometer M4Q aufgenommen.

Die angegebenen potentiometrischen Chlorbestimmungen der Diamidin-Dihydrochloride führte man in der durch 1 stdg. kochen mit 10 ml 2n Natronlauge erhaltenen und mit 2n Salpetersäure angesäuerten Lösung des Salzes oder in wäßriger, 50-prozent. Essigsäure durch. Bei allen Substanzen, bei denen nicht salzartig gebundenes Halogen bestimmt wurde, wurde ein Aufschluß in der Wurzschmitt-Bombe durchgeführt und das vorliegende Halogenat mit Zink in schwefelsaurer Lösung zum Halogenid reduziert. Als Meßelektrode diente ein blankes Silberblech und als Bezugs-

elektrode eine gesättigte Kalomelelektrode. Zur Anzeige der Spannungsänderung wurde das Universal-pH-Meter 22 der Firma Radiometer, Kopenhagen, verwandt. Titriert wurde unter mechanischem Rühren mit einer n/10 Silbernitrat-Lösung. Die größte Spannungsänderung zeigte den Endpunkt der Titration an.

Die wasserfreien Titrationen von Basen wurden entweder in Acetanhydrid oder Acetonitril oder in wasserfreiem Eisessig oder in Nitromethan vorgenommen. Für die wasserfreien Titrationen der Diamidin-Dihydrochloride verwendete man eine etwa 1-prozent. Quecksilber (II)-acetat-Lösung in wasserfreiem Eisessig. Die Titrationen wurden mit einem Titrigraphen, bestehend aus Titrator TTT 1c, Autobürette ABU 1b mit Abschirmsatz und Schreiber SBR 2c der Firma Radiometer, Kopenhagen, ausgeführt. Dabei wurde mit einer n/10 Perchlorsäure-Lösung in wasserfreiem Dioxan titriert, deren Faktor mit Kaliumhydrogenphthalat vor jeder Analyse bestimmt wurde.

Während die Basen ausschließlich mit dem Titrigraphen analysiert wurden, bestimmte man den Basengehalt einiger der Diamidin-Dihydrochloride mit n/10 Perchlorsäure-Lösung in wasserfreiem Eisessig unter Verwendung einer 6-prozent. Quecksilber (II)-acetat-Lösung in wasserfreiem Eisessig und benutzte als Indikator α -Naphtholbenzein (E. Merck A.G.).

Die angegebenen Abstände der Amidino-Gruppen der Diamidin-Dihydrochloride wurden am Dreiding - Stereomodell der Fa. W. B ü c h i, Flawil, Schweiz, zwischen den C-Atomen der beiden Amidino-Gruppen gemessen.

A) 2-Phenyl-benztriazole

5 (bzw. 6)-Amino-2-(4'-brom-phenyl)-benztriazol (IIIb)

In einem 250 ml Dreihalskolben löste man 2,15 g (6,75 mMol) aus 4-Chlor-1,3-dinitro-benzol und 4-Brom-phenylhydrazin dargestelltes 5 (bzw. 6)-Nitro-2-(4'-brom-phenyl)-benztriazol (IIIa) ²⁴⁾ in 150 ml siedendem n-Butanol. In diese Lösung ließ man in dünnem Strahl die kalt bereitete Lösung von 10,0 g (48,2 mMol) $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ in 20 ml konz. Salzsäure einlaufen. Unmittelbar nach dem Mischen der beiden Lösungen fiel in dem Ansatz ein Niederschlag kleiner, gelber Kristallnadeln aus. Man erhitzte 1 Stde. unter Rückfluß, ließ das Reaktionsgemisch erkalten und bewahrte es anschließend 3 Stdn. in einem Kühlschrank auf. Das abgenutzte Rohprodukt trocknete man nach dem Nachwaschen mit je 5 ml n-Butanol und Spiritus über Nacht i. V. über Kaliumhydroxid. Das erhaltene Hydrochlorid wog 1,35 g (61,5 % d. Th.) ; eine Probe desselben zersetzte sich zwischen 265 und 280°.

Das freie Amin erhielt man durch viertelstündiges Digerieren des Hydrochlorids mit 8 n Natronlauge. Nach dem Verdünnen mit Wasser auf das vierfache Volumen saugte man das Produkt scharf ab, wusch es mit Wasser neutral und trocknete es 8 Stdn. i. V. über Phosphor (V)-oxid. Das hellbraune Pulver wog 1,2 g (100 % d. Th.) und schmolz nach vorherigem Sintern ab 220° bei 224-228°. Nach dem Umlösen aus Chloroform und n-Butanol jeweils unter Zusatz von Kohle schmolzen die gelbbraunen, glänzenden Schuppen nach dem Sintern bei 229° von 232-236°.

14,9 mg Substanz: 0,788 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,657$.

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrN}_4$ (289,14)

Ber.: Äquivalentgew. = 289,1

Gef.: Äquivalentgew. = 288,0

5 (bzw. 6) - Brom-2-(4'-brom-phenyl)-benztriazol (IIIc)

Unter Rühren und Erwärmen wurden in einem 2 l Becherglas 9,0 g (0,04 Mol) 5 (bzw. 6) - Amino-2-(4'-amino-phenyl)-benztriazol ^{15, 22)} in einer Mischung von 170 ml konz. Bromwasserstoffsäure und 200 ml Wasser gelöst. Durch schnelles Abkühlen der heißen Lösung im Eisbad auf eine Temperatur unter 5° erhielt man das Dihydrobromid als feine Suspension. In diese tropfte man unter Rühren und Kühlen im Eisbad im Verlauf von 9 Stdn. eine Lösung von 6,1 g (0,088 Mol) Natriumnitrit in 60 ml Wasser, wobei man darauf achtete, daß die Temperatur 5° nicht überschritt. Etwa 1/2 Stde. nach beendeter Zugabe goß man eine wäßrige Lösung von 1,0 g (0,017 Mol) Harnstoff zu der tief dunkelrot gefärbten Diazoniumsalz-Lösung und rührte noch eine weitere halbe Stunde.

Während dieser Zeit stellte man sich eine Kupfer (I)-bromid-Lösung in der folgenden Weise her ²³⁾: Man löste in einem 500 ml Erlenmeyerkolben 50 g (0,2 Mol) $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ in 150 ml Wasser unter Erwärmen und gab 42 g (0,3 Mol) $\text{NaBr} \times 2 \text{H}_2\text{O}$ hinzu. Unter Rühren wurde die Lösung von 25,2 g (0,1 Mol) $\text{Na}_2\text{SO}_3 \times 7 \text{H}_2\text{O}$ in 40 ml Wasser hinzugefügt. Der nach dem Abkühlen durch Dekantieren mit destilliertem Wasser gewaschene Niederschlag wurde in 340 ml konz. Bromwasserstoffsäure gelöst. Die so bereitete, tief violett gefärbte Kupfer (I)-bromid-Lösung, die man bis zu ihrer Verwendung luftdicht verschlossen aufbewahrte, goß man nun unter Rühren in kleinen Anteilen in die Diazoniumsalz-Lösung ein. Anschließend erwärmte man die Mischung zur Beendigung der Reaktion im siedenden Wasserbad, bis nach kurzer Zeit die Gasentwicklung abgeklungen war. Man verdünnte den Ansatz mit dem gleichen Volumen Wasser, nutschte das dunkelbraune Reaktionsprodukt nach dem Erkalten ab und wusch es mit Wasser neutral. Das bei 120° im Trockenschrank getrocknete Rohprodukt kochte man in 600 ml Benzol auf, filtrierte von nicht gelösten Anteilen ab und reinigte die mit 600 ml Cyclohexan versetzte

Benzol-Lösung über eine 10 cm lange Säule von neutralem Aluminiumoxid, Durchmesser 5 cm. Man eluierte erschöpfend mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch und erhielt nach dem Eindampfen des gesammelten Eluates i. V. 10,4 g (73 % d. Th.) eines farblosen, kristallinen Pulvers, schmelzend von 175-178°. Eine Probe davon zeigte nach zweimaligem Kristallisieren aus Cyclohexan einen Schmp. von 179-181°.

Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol - Cyclohexan, 1 + 1, zeigte einen im UV-Licht schwach rötlich bis violett fluoreszierenden Fleck mit $R_F = 0,85$, der sich nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im Tageslicht rot anfärbte.

31,80 mg Substanz: 1,83 ml n/10 AgNO_3 , $F = 0,981$.

$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{Br}_2\text{N}_3$ (353,03) Ber.: Br = 45,3 %
Gef.: Br = 45,2 %

2-(4'-Cyano-phenyl)-5 (bzw. 6)-cyano-benzotriazol (IIId)

10,0 g (28,3 mMol) 5(bzw. 6)-Brom-2-(4'-brom-phenyl)-benzotriazol (IIIc) und 20,0 g (223 mMol) Kupfer (I)-cyanid wurden fein verrieben und in einen 250 ml Langhalsrundkolben, Durchmesser des Halses 3,3 cm, Halslänge 12 cm, überführt, in welchem man 40 ml eines über Kaliumhydroxid aufbewahrten Chinolins und einige Siedesteinchen vorgelegt hatte. Unter öfterem Umrühren mit einem Glasstab erhitze man die Mischung im Wasserbad so schnell wie möglich auf Siedetemperatur, bedeckte dann die Öffnung des Kolbens mit einem kleinen Glasrichter und ließ die dunkelbraune Lösung 1/2 Stde. lang bei 235-240° schwach sieden. Anschließend goß man den Ansatz sofort in einen Porzellanmörser von 20 cm Durchmesser aus und verrieb die beim Erkalten erstarrte, gelbbraune Masse zu einem feinen Pulver. Dieses kochte man mit 1 l Chloroform in vier Anteilen aus und filtrierte den Rückstand ab. Das tief dunkelbraune Filtrat schüttelte

man in einem 2 l Scheidetrichter viermal mit 0,5 l 2n Salzsäure und viermal mit 0,5 l Wasser aus, trocknete es über Natriumsulfat und engte es i. V zur Trockne ein. Man erhielt 6,5 g (94 % d. Th.) eines ockerfarbenen Pulvers, das nach dem Sintern ab 262° zwischen 265 und 268° schmolz. Zur Reinigung löste man das Rohprodukt zweimal in n-Butanol (0,5 g / 100 ml) unter Zusatz von etwas Kohle und viermal in Toluol (1 g / 100 ml) unter Verwendung von saurem Aluminiumoxid (Giulini) um. Die erhaltene, ockerfarbene, pulverförmige Substanz wog 3,45 g (50 % d. Th.), eine Probe derselben schmolz von 276-278°.

Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol zeigte einen im UV-Licht stark blau fluoreszierenden Fleck mit $R_F = 0,25$.

2,820 mg Substanz: 7,080 mg CO₂; 0,693 mg H₂O.

C₁₄H₇N₅ (245, 25)

Ber.: C = 68,57 % H = 2,88 %

Gef.: C = 68,51 % H = 2,75 %

2-(4'-Amidino-phenyl)-5 (bzw. 6)-amidino-benztriazol-dihydrochlorid (IIIe)

5,0 g (20,4 mMol) 2-(4'-Cyano-phenyl)-5 (bzw. 6)-cyano-benztriazol (IIIId) wurden in einem trockenen 1 l Rundkolben in einer Mischung von 25 ml (442 mMol) absolutem Äthanol und 375 ml Chloroform suspendiert. Man leitete 3 Stdn. über konz. Schwefelsäure getrocknetes Chlorwasserstoffgas durch ein Gaseinleitungsrohr mit Glasfritte in anfangs kräftigem, gegen Ende mäßigem Strom in die Mischung ein. Die chlorwasserstoffgesättigte Suspension überführte man in eine trockene 0,7 l Sektflasche und schüttelte sie stehend mechanisch. Nach 8 Tagen konnte im IR-Spektrum einer Probe keine für ein Nitril charakteristische Bande bei etwa 2250 cm⁻¹ mehr nachgewiesen werden. Das ausgefallene, gelbliche 2-(4'-Äthoxy-carbimino-phenyl)-5 (bzw. 6)-äthoxycarbimino-benztriazol-dihydrochlorid nutschte man ab und wusch es zuerst mit trockenem Äther und dann mit etwas

Petroläther nach. Eine Probe davon trocknete man 1/2 Stde. über Phosphor (V)-oxid i. V. und bestimmte darin maßanalytisch die Äthoxylgruppen nach Z e i s e l.

38,7 mg Substanz: 10,90 ml n/10 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, F = 1,004.

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ (410,32)

Ber.: OC_2H_5 = 21,9 %

Gef.: OC_2H_5 = 21,3 %

Die übrige Menge des Produktes überführte man in eine trockene 9,7 l Sektflasche und übergieß sie mit 400 ml absol. Alkohol, den man zuvor mit trockenem Ammoniakgas gesättigt hatte. Nach achttägigem, mechanischem Schütteln der Suspension nutschte man das ungelöste Rohprodukt ab, wusch es mit etwa 50 ml absol. Äthanol nach und verrieb es in einer Reibschale mit etwa 75 ml 2n Salzsäure. Aus dem farblosen Rückstand bereitete man eine gesättigte, wäßrige Lösung (etwa 1 g / 150 ml), die man durch ein gehärtetes Filter filtrierte. Durch Zugabe des gleichen Volumens konz. Salzsäure unter Kühlen erhielt man eine farblose, voluminöse Fällung. Diese nutschte man ab, teigte sie mit etwa 30 ml 2n Salzsäure an und saugte scharf ab. Nach 15 stdg. Trocknen über Phosphor (V)-oxid und NaOH-Plätzchen i. V. bei Raumtemperatur im Exsikkator und anschließen- dem 24 stdg. Trocknen bei etwa 98° in der Trockenpistole wog die farblose, amorphe Substanz 9,6 g (67 % d. Th.). Eine Probe davon hatte einen Zersetzungsbereich von 358-362°.

Die Analysenproben wurden in der Trockenpistole i. V. bei 98° bis zur Gewichtskonstanz (nach 44 Stdn.) getrocknet. Der Gewichtsverlust betrug dabei 8,8 %.

4,522 mg Substanz: 7,65 mg CO₂ ; 1,97 mg H₂O.

50,2 mg Substanz: 2,76 ml n/10 HClO₄ in Eisessig, F = 1,016.

Indikator : α -Naphtholbenzein.

3,184 mg Substanz: 757 mm Hg ; 25,0° ; 0,769 ccm N₂.

C₁₄H₁₅Cl₂N₇ (352,22)

Ber.: C = 47,73 % H = 4,26 % Äquivalentgew. = 176,1 N = 27,84 %

Gef.: C = 46,17 % H = 4,87 % Äquivalentgew. = 179,5 N = 27,56 %

2-(4' - Carboxy-phenyl)-5 (bzw. 6)-carboxy-benztriazol (III f)

a) Freie Dicarbonsäure

Man löste 1,75 g (5,0 mMol) 2-(4' -Amidino-phenyl)-5 (bzw. 6) - amidino-benztriazol-dihydrochlorid (IIIe) in 20 ml 60-prozent. Schwefelsäure und erhitzte die Lösung in einem 50 ml Rundkolben 1 1/2 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Erkalten nutschte man den ausgefallenen Niederschlag ab und wusch ihn neutral. Da sich eine Probe davon nicht in 2n Natronlauge löste, erhitzte man das Produkt in 100 ml 15-prozent. Natronlauge solange, bis es sich gelöst hatte. Den filtrierten Ansatz säuerte man mit 2n Salzsäure an und ließ die Fällung über Nacht stehen. Aus dem stark voluminösen, farblosen Produkt hatte sich in dieser Zeit ein leicht filtrierbares, bröckeliges Gel gebildet. Es wurde abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und 1 Stde. lang bei 100° im Trockenschrank getrocknet. Man erhielt 560 mg (40 % d. Th.) einer ockerfarbenen, amorphen Substanz, die sich zwischen 390 und 394° zersetzte.

b) Dikaliumsalz

Etwa 300 mg der fein verriebenen Dicarbonsäure III f erhitzte man 1/2

Stde. in 3 ml 30-prozent. methanolischer Kalilauge in Suspension unter Rückfluß. Die ockerfarbene Substanz sammelte man auf einer Trichter-
nutsche, wusch sie mit 3 ml Methanol nach und trocknete sie 2 Stdn. im
Trockenschrank bei 100°.

17,3 mg Substanz: 1,252 ml n/10 HClO_4 , $F = 0,725$.

$\text{C}_{14}\text{H}_7\text{K}_2\text{N}_3\text{O}_4$ (359,43) Ber.: Äquivalentgew. = 179,5
Gef.: Äquivalentgew. = 190,5

B) 2 - Phenyl - indazole

N-(5'-Brom-2'-nitro-benzyliden)-4-brom-anilin (IV)

In einem 200 ml Erlenmeyerkolben mit weitem Hals wurden 23,0 g
(0,1 Mol) 5-Brom-2-nitro-benzaldehyd ²⁸⁾ in 40 ml siedendem Benzol
gelöst. Unter mechanischem Rühren mit einem Magnetrührer goß man da-
zu eine ebenfalls zum Sieden erwärmte Lösung von 17,2 g (0,1 Mol)
4-Brom-anilin ²⁷⁾ in 40 ml Benzol. Kurz darauf trübte sich das Benzol
durch das infolge der Reaktion abgeschiedene Wasser. Dieses adsorbierte
man an ca. 5 g neutralem Aluminiumoxid, wobei man unter weiterem
kräftigem Rühren die Mischung im Sieden hielt. Nach dem Filtrieren gab
man 50 ml Benzin dazu und ließ die klare, orangebraune Lösung vor Licht
geschützt erkalten. Den voluminösen Niederschlag brachte man auf eine
Nutsche, saugte das Lösungsmittel ab und wusch mit 40 ml Benzin - Benzol,
1 + 1, nach. Man erhielt 35 g (91 % d. Th.) einer gelben, feinkristallinen

Substanz, die von 113,5 - 116,5° schmolz.

Nach dem Kristallisieren einer Probe in 17 Teilen Isopropanol unter Zusatz von etwas Kohle wurden kleine, gelbe, verfilzte Nadeln vom Schmp. 116-118° erhalten. Die Substanz färbte sich beim Aufbewahren im Kunst- und Tageslicht in kurzer Zeit braun.

Das Dünnschichtchromatogramm mit Benzol als Fließmittel zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen Fleck mit $R_F = 0,77$.

35,8 mg Substanz: 1,074 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,888$.

$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (384,06) Ber.: Äquivalentgew. = 384,1

Gef.: Äquivalentgew. = 375,0

5-Brom-2-(4'-brom-phenyl)-indazol (Va)

20,0 g (52 mMol) N-(5'-Brom-2'-nitro-benzyliden)-4-brom-anilin (IV) wurden in einer Mischung von 20,0 g (121 mMol) Triäthylphosphit⁺⁾ und 30 ml Chlorbenzol 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man führte die Reaktion unter Lichtabschluß und Stickstoff aus. Die dazu benutzte Apparatur bestand aus einem 100 ml Spitzkolben mit aufgesetztem, kleinen Liebigkühler. Dessen obere Öffnung war mit einem durchbohrten Gummistopfen verschlossen, durch den man den einen Schenkel eines Dreiwegehahnes führte. Der zweite Schenkel war mit einem mit Stickstoff gefüllten Gummiballon verbunden. Vor dem Anheizen wurde die Apparatur über den dritten Schenkel mit einer Wasserstrahlpumpe auf ca. 20 Torr evakuiert. Durch entsprechende Drehung des Dreiwegehahnes ließ man aus dem Ballon Stickstoff einströmen. Dies wurde zweimal wiederholt, um für

+) Herrn W. Pfeifer danke ich für die Herstellung der Substanz nach Org. Syntheses 31, 111 (1951).

weitgehende Luftfreiheit zu sorgen. Den Kolben und die anschließende Hälfte des Kühlers umwickelte man sorgfältig mit einer Lichtschutzfolie. Den Ansatz ließ man über Nacht stehen und nutschte anschließend die aus der schwarzen Lösung ausgefallenen Kristallnadeln ab. Man wusch sie zweimal mit 20 ml Petroläther nach und erhielt nach dem Trocknen 9,0 g (49 % d. Th.) hellbrauner Kristallnadeln, schmelzend von 172,5 - 175,5°.

Durch Umlösen von 2,4 g aus Benzol - Ligroin, 1 + 2, (1 g / 20 ml) unter Verwendung von neutralem Aluminiumoxid als Adsorbtionsmittel (0,5 g / 1 g Produkt) und danach aus Spiritus (1 g / 100 ml) unter Zusatz von etwas Aktivkohle, erhielt man 1 g (20,5 % d. Th.) farbloser Kristallnadeln vom Schmp. 174,5 - 176,5°.

Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen Fleck mit $R_F = 0,69$.

41,2 mg Substanz: 1,300 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,892$.

143,2 mg Substanz: 8,24 ml n/10 AgNO_3 , $F = 0,991$.

$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_2$ (352,06)	Ber.:	Äquivalentgew. = 352,1	Br = 45,4 %
	Gef.:	Äquivalentgew. = 363,0	Br = 45,6 %

2-(4'-Cyano-phenyl)-5-cyano-indazol (Vb)

5,2 g (14,8 mMol) 5-Brom-2-(4'-brom-phenyl)-indazol (Va) wurden mit 10,4 g (116 mMol) Kupfer (I)-cyanid in einer Reibschale fein verrieben, in ein Reagenzglas von 2,5 cm Durchmesser und 18 cm Länge gegeben, und die Mischung mit 20 ml eines über Kaliumhydroxid aufbewahrten Chinolins versetzt. Man erhitzte den Ansatz in einem Luftbad und beließ ihn 30 Min. bei 235-245° Innentemperatur, wobei die dunkelbraune Lösung schwach siedete. Den Inhalt des Reagenzglases goß man heiß in

einen Porzellanmörser aus und extrahierte die nach dem Erkalten festgewordene und dann fein gepulverte, braune Masse mit 500 ml heißem Chloroform in drei Anteilen. Die vereinigten Auszüge schüttelte man dreimal mit 300 ml 2n Salzsäure und zweimal mit 300 ml Wasser und trocknete sie über getrocknetem Natriumsulfat. Nach dem Verdampfen des Chloroforms i. V. erhielt man 3,4 g (95 % d. Th.) eines hellbraunen Produktes, das zwischen 215 und 228° schmolz. Man löste dieses aus Isopropanol unter Zusatz von zwei Spatelspitzen Kohle und etwas Aceton um und erhielt 2,9 g (80,5 % d. Th.) leichtgelblicher Nadeln, schmelzend von 231-235°. Nach nochmaligem Umlösen aus Isopropanol (1 g / 100 ml) und danach aus Chlorbenzol stieg der Schmp. einer Probe auf 234-236°.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol - Eisessig, 19 + 1, zeigte sich ein im langwelligen UV-Licht stark hellblau fluoreszierender Fleck mit $R_F = 0,40$.

Eine Probe der Substanz wurde für die Elementaranalyse nach dem Umlösen aus Chlorbenzol 1 Stde. lang bei 180° im Trockenschrank und dann 4 Stdn. bei Raumtemperatur über Paraffinschnitzeln i. V. aufbewahrt.

$C_{15}H_8N_4$ (244,26)	Ber.:	C = 73,76 %	H = 3,30 %
	Gef.:	C = 74,06 %	H = 3,87 %

2-(4'-Amidino-phenyl)-5-amidino-indazol-dihydrochlorid (Vc)

In einem trockenen 1 l Rundkolben suspendierte man 5,4 g (0,02 Mol) 2-(4'-Cyano-phenyl)-5-cyano-indolizin (Vb) in einer Mischung von 27 ml (0,46 Mol) absolutem Alkohol und 540 ml Chloroform. In diesen Ansatz leitete man bei Raumtemperatur durch die Glasfritte einer Gaswaschflasche trockenes Chlorwasserstoffgas ein. Die mit Chlorwasserstoffgas gesättigte Suspension goß man in eine trockene 0,7 l Sektflasche, die sorgfältig verschlossen 10 Tage lang mechanisch geschüttelt wurde.

Anschließend überführte man die Suspension in einen 1 l Rundkolben und destillierte das Lösungsmittel i. V. am Rotavapor bei 20-30° Wasserbadtemperatur ab, gab zweimal je 20 ml Chloroform zu und engte jedesmal wieder bis zur Trockene ein. Im IR-Spektrum einer Probe des trockenen Rückstandes war bei 2260 cm⁻¹ keine Nitrilbande mehr erkennbar. Darauf löste man das Reaktionsprodukt in 450 ml bei Raumtemperatur mit trockenem Ammoniakgas gesättigtem, absolutem Alkohol und schüttelte die Lösung in einer 0,7 l Sektflasche 8 Tage lang mechanisch. Die entstandene Suspension dampfte man schonend i. V. bei 20° Wasserbadtemperatur bis zur Trockene ein und setzte zweimal je 20 ml absol. Alkohol zu, den man jedesmal wieder abdestillierte. Den Rückstand übergieß man mit 450 ml 2n Salzsäure, schüttelte gut um und nutschte über ein gehärtetes Filter ab. Man erhielt 6,2 g (80 % d. Th.) eines gelbgrünen Produktes, das man bei Raumtemperatur in 100 ml Wasser löste. Den geringen, unlöslichen Rest filtrierte man ab. Aus dem Filtrat fällte man durch Zugabe von 1 ml Aceton zu der kräftig gerührten Lösung das Produkt wieder aus. Die hellgelbe Fällung wurde abgenutscht und in der gleichen Weise nochmals umgefällt. Man trocknete dann einen Tag lang über Phosphor (V)-oxid i. V. und erhielt 4,0 g (52 % d. Th.) einer hellgrünen, pulverförmigen Substanz, die sich zwischen 363 und 370° zersetzte.

22,3 mg Substanz: 1,850 ml n/10 HClO₄ in Dioxan, F = 0,657.

C₁₅H₁₆Cl₂N₆ (351,26) Ber.: Äquivalentgew. = 175,6

Gef.: Äquivalentgew. = 191,5

Die Analysenprobe zeigte beim Nachtrocknen i. V. bei 98° in der Trockenspietole über Phosphor (V)-oxid während 40 Stdn. bis zur Gewichtskonstanz 6,5 % Gewichtsverlust, wonach sich ein Äquivalentgewicht von 179,0 errechnet.

C) 2 - Phenyl - pyrimidazole

1.) In 6-Stellung substituierte 2-Phenyl-pyrimidazole

6-Brom-2-(4'-brom-phenyl)-pyrimidazol (VIa)

In einem 250 ml Rundkolben löste man unter Erwärmen 17,3 g (0,1 Mol) 5-Brom-2-amino-pyridin³³⁾ und 27,8 g (0,1 Mol) 4,ω - Dibrom-acetophenon in 150 ml absolutem Alkohol. Man erhitzte die Lösung unter Rückfluß, wobei nach etwa einer Viertelstunde ein gelber Niederschlag auszufallen begann. Nach 4 Stdn. Reaktionsdauer ließ man den Ansatz abkühlen, nutschte ab und wusch mit 50 ml absolutem Alkohol nach. Den Rückstand kochte man mit 60 ml 2n Sodalösung kurz auf und nach dem Erkalten der Mischung wusch man ihn auf einer Nutsche mit etwa 100 ml Wasser nach. Man löste aus 1,5 l Spiritus unter Zusatz von Aktivkohle um und erhielt 14,5 g (41,2 % d. Th.) blaßgelber, glänzender Kristallschuppen vom Schmp. 217,5 - 219°. Durch Einengen der alkoholischen Mutterlauge konnte man noch weitere 3,35 g (9,5 % d. Th.) der Substanz vom Schmp. 217-219° erhalten.

Das Dünnschichtchromatogramm, entwickelt in Benzol - Triäthylamin, 24+1, als Fließmittel, zeigte einen im langwelligen UV-Licht blau fluoreszierenden Fleck mit $R_F = 0,61$.

27,6 mg Substanz: 1,075 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,725$.

$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_2$ (352,06) Ber.: Äquivalentgew. = 352,1

Gef.: Äquivalentgew. = 354,0

2-(4'-Cyano-phenyl)-6-cyano-pyrimidazol (VIb)

Die fein verriebene Mischung von 17 g (48 mMol) 6-Brom-2-(4'-brom-phenyl)-pyrimidazol (VIa) und 34 g (0,38 Mol) Kupfer (I)-cyanid gab man in einen 250 ml Langhalsrundkolben, Durchmesser des Halses 2,8 cm, Halslänge 12 cm, zusammen mit 70 ml eines über Kaliumhydroxid aufbewahrten Chinolins. Den mit einem lose aufgesetzten Glastrichter verschlossenen Ansatz erhitze man in einem Luftbad unter gelegentlichem Umrühren mit einem Glasstab so schnell wie möglich auf die Siedetemperatur von 235-245⁰ und behielt diese eine halbe Stunde lang bei. Die tief dunkelbraune, heiße Lösung goß man anschließend sofort in einen Porzellanmörser von 20 cm Durchmesser aus und ließ die schnell erstarrende Masse erkalten. Man pulverisierte das Produkt fein und extrahierte 8 Stdn. im 100 ml Soxhlet-Extraktor mit 800 ml Chloroform. Die Chloroformphase schüttelte man viermal mit 300 ml 2n Salzsäure und fällte das gelöste Produkt durch Zugabe von 2n Sodalösung. Man machte nur gerade soweit alkalisch, bis das an seiner braunen Farbe kenntliche Chinolin sich eben noch nicht oben abschied. Der ausgefallene Niederschlag wog nach dem Trocknen 12,5 g und schmolz zwischen 260 und 300⁰. Diesen Niederschlag vereinigte man wieder mit dem Rückstand der Chloroformextraktion. Die vereinigten Niederschläge rührte man auf dem Magnetrührer unter leichtem Erwärmen zunächst in 5-10-prozentiger, wäßriger Natriumcyanidlösung auf, nutschte scharf ab und wusch gründlich mit Wasser nach. Die gleiche Behandlung führte man zweimal mit 200 ml einer warmen Lösung von 5 g 70-prozentigem Äthylendiamin in 100 ml Wasser durch. Nach dem Trocknen löste man zweimal aus Chlorbenzol (1 g / 40 ml) unter Zusatz von etwas Kohle und einmal unter Zusatz von neutralem Aluminiumoxid um und erhielt 3,1 g (26 % d. Th.) farbloser Nadeln vom Schmp. 276-279⁰.

Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol - Triäthylamin, 24 + 1, zeigte einen im UV-Licht stark blau fluoreszierenden

Fleck mit $R_F = 0,28$.

16,5 mg Substanz: 0,933 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,725$.

$\text{C}_{15}\text{H}_8\text{N}_4$ (244,26)

Ber.: Äquivalentgew. = 244,3

Gef.: Äquivalentgew. = 244,0

2-(4'-Amidino-phenyl)-6-amidino-pyrimidazol-dihydrochlorid (VIc)

1,0 g (4,1 mMol) 2-(4'-Cyano-phenyl)-6-cyano-pyrimidazol (VIb) wurde unter Feuchtigkeitsausschluß in einer trockenen Gaswaschflasche in einer Mischung von 5 ml (86 mMol) absol. Alkohol und 100 ml Chloroform fein verteilt. In diesen Ansatz leitete man durch eine Glasfritte bei Raumtemperatur über konz. Schwefelsäure getrocknetes Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung ein. Das anschließend in eine 0,2 l Sektflasche gefüllte Gemisch wurde liegend 13 Tage mechanisch geschüttelt. Der Ansatz wurde in einen 250 ml Rundkolben überführt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer schonend bei 20° Wasserbadtemperatur abdestilliert. Eine Probe des hellgelben Rückstandes wurde mit getrocknetem Äther gewaschen und scharf abgesaugt. Das IR-Spektrum zeigte bei 2260 cm^{-1} keine Nitrilbande mehr. Daraufhin wurde der Destillationsrückstand sofort weiterverarbeitet. Man übergießt ihn in demselben Rundkolben mit 80 ml ammoniakgesättigtem, absolutem Alkohol, worin er sich sofort klar löste, und füllte die Lösung in eine trockene 0,2 l Sektflasche. Man schüttelte die Flasche ebenfalls liegend 12 Tage lang mechanisch bei Raumtemperatur. Dann destillierte man das Lösungsmittel von dem entstandenen Niederschlag ab und löste diesen ohne zu erwärmen in 80 ml 2n Salzsäure. Man filtrierte die Lösung durch ein gehärtetes Filter und kühlte sie in einer Eis-Kochsalz-Mischung auf -10° ab. Den ausgefallenen, gelben Niederschlag saugte man ab und trocknete ihn i. V. zwei Tage über Phosphor (V)-oxid und einen Tag über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid. Man erhielt 0,5 g eines

gelben, kristallinen Pulvers mit einem Äquivalentgewicht von 153,3, das durch wasserfreie Titration mit $n/10 \text{ HClO}_4$ in Dioxan ermittelt wurde. Durch Auflösen in etwa 8 ml Wasser, Filtrieren und Ausfällen aus dieser Lösung durch Zugabe von 125 ml Aceton unter intensivem Rühren mit einem Magnetrührer erhielt man 0,4 g Produkt vom Äquivalentgewicht 134. Aus den 80 ml 2n-salzsaurigen Filtrates wurden durch Fällung mit 400 ml Aceton 0,45 g Produkt vom Äquivalentgewicht 137,5 erhalten. Durch Auflösen der beiden Produkte, jeweils in der geringsten nötigen Wassermenge, Filtrieren und Zugabe von Aceton in der beschriebenen Weise noch je einmal, erhielt man schließlich insgesamt 0,58 g (40 % d. Th.) eines gelben, amorphen Pulvers, das sich zwischen 344 und 350° zersetzte.

Das Äquivalentgewicht und der potentiometrisch ermittelte Chloridgehalt wurden aus einer Probe der Substanz bestimmt, die sich 40 Stdn. bei 98° i. V. in der Trockenpistole über Kaliumhydroxid und Phosphor (V)-oxid befand und bis zur Gewichtskonstanz einen Trocknungsverlust von 8,5 % hatte.

19,0 mg Substanz: 1,850 ml $n/10 \text{ HClO}_4$ in Dioxan, $F = 0,838$.

33,1 mg Substanz: 1,800 ml $n/10 \text{ AgNO}_3$, $F = 1,0795$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_6$	(351,26)	Ber.:	Äquivalentgewicht = 117,1	Cl = 20,20 %
		Gef.:	Äquivalentgewicht = 122,6	Cl = 20,80 %

2.) In 7-Stellung substituierte 2-Phenyl-pyrimidazole

2-(4'-Brom-phenyl)-7-carbamoyl-pyrimidazol (VIIa)

In 125 ml absolutem Äthanol löste man 1,37 g (10 mMol) 2-Amino-4-carbamoyl-pyridin ³⁹⁾ und 2,78 g (10 mMol) 4,ω-Dibrom-acetophenon und erhitzte in einem 250 ml Rundkolben 5 Stdn. unter Rückfluß. Aus der klaren Lösung begann nach etwa einer halben Stde. ein feinkristalliner Niederschlag auszufallen, der sich bis zum Ende der Reaktionszeit immer langsamer vermehrte.

Die Reaktion wurde durch Dünnschichtchromatographie mit Benzol-Methanol-Triäthylamin, 11 + 11 + 3, als Fließmittel in ihrem Verlauf verfolgt. Auch nach 5 stdg. Kochen unter Rückfluß waren noch beide Ausgangssubstanzen vorhanden. 2-Amino-4-carbamoyl-pyridin, $R_F = 0,57$, und 4,ω-Dibrom-acetophenon, $R_F = 0,84$, wurden erst nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht deutlich sichtbar, während ein Fleck mit $R_F = 0,73$ bereits vor dem Besprühen durch seine blaue Fluoreszenz im UV-Licht auffiel.

Man ließ das Gemisch über Nacht stehen und nutschte dann den Niederschlag ab. Nach zweimaligem Nachwaschen mit je 25 ml absolutem Äthanol versetzte man den Rückstand in einem 600 ml Becherglas mit gesättigter Natriumhydrogenkarbonatlösung im Überschuß, erwärmte unter dauerndem Rühren kurzzeitig auf 40-60° und wartete das Ende der Kohlendioxid-entwicklung ab. Man nutschte das Produkt ab, wusch zweimal mit 20 ml Wasser nach und trocknete es schließlich, nachdem man es nochmals scharf abgenutscht hatte, zwei Stdn. lang im Trockenschrank bei 100°. Das amorphe, hellrosa Rohprodukt wog 2,1 g (66,5 % d. Th.) und schmolz von 293-300°. Eine Probe davon kristallisierte man in Spiritus (0,5 g / 100 ml) und erhielt farblose Kristallschuppen, die bei 296° zu sintern begannen und zwischen 299 und 302° schmolzen.

16,9 mg Substanz: 0,820 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,654$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}$ (316,17) Ber.: Äquivalentgew. = 316,2
Gef.: Äquivalentgew. = 317

2-(4'-Brom-phenyl)-7-cyano-pyrimidazol (VIIb)

In einem 250 ml Rundkolben kochte man 13,9 g (44 mMol) 2-(4'-Brom-phenyl)-7-carbamoyl-pyrimidazol (VIIa) in 130 ml Phosphoroxid-trichlorid 1 1/2 Stdn. lang unter Rückfluß. Dabei wurde der durch den Dimrothkühler entweichende Chlorwasserstoff in einer Vorlage mit Wasser aufgefangen.

Der Verlauf der Reaktion wurde durch Dünnschichtchromatographie mit Benzol - Triäthylamin, 24 + 1, verfolgt. Nach einer Stde. Reaktionszeit war die Ausgangssubstanz, die am Startpunkt zurückblieb, nicht mehr erkennbar. Doch waren zwei Flecke, einer mit $R_F = 0,55$ mit schwachblauer Fluoreszenz im UV-Licht und einer mit $R_F = 0,35$ mit kräftig blauer Fluoreszenz deutlich sichtbar, welcher dem gewünschten Produkt zukam. Nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung fluorescierte der Fleck mit $R_F = 0,35$ stark gelb.

Nach Überführen des Reaktionsgemisches in einen 500 ml Rundkolben destillierte man bei 25 Torr und 35° Badtemperatur das überschüssige Phosphoroxytrichlorid im Rotationsverdampfer möglichst vollständig ab. Die verbliebene, geringe Menge wurde durch tropfenweise Zugabe von etwa 5 ml Wasser zersetzt, wobei lediglich schwache Erwärmung eintrat. Mit insgesamt 500 ml Wasser spülte man dann den Kolbeninhalt in ein 2 l Becherglas, neutralisierte mit Kristallsoda, nutschte das ausgefallene Produkt ab und wusch dieses dreimal mit 30 ml Wasser nach. Das im Trockenschrank bei 100° getrocknete Rohprodukt wog 12,5 g und wurde in ca. 1 l Benzol mit Zusatz von neutralem Aluminiumoxid kristallisiert. Man

erhielt 8,25 g (63 % d. Th.) blaßgelber, feiner Nadeln, schmelzend von 254-258°. Aus 150 mg, umgelöst aus 3 ml Chlorbenzol unter Zusatz von neutralem Aluminiumoxid, erhielt man nach dem Nachwaschen mit Petroläther und 2 stdg. Trocknung bei 100° im Trockenschrank 30 mg farbloser Kristallnadeln vom Schmp. 255-260°.

15,25 mg Substanz: 0,770 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,662$.

$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{BrN}_3$ (298,16) Ber.: Äquivalentgew. = 298,2
Gef.: Äquivalentgew. = 299

2-(4'-Cyano-phenyl)-7-cyano-pyrimidazol (VIIc)

In einem Reagenzglas von 2 cm Durchmesser und 17,5 cm Länge wurde unter Stickstoff ein innig verriebenes Gemisch von 4,5 g (15,2 mMol) 2-(4'-Brom-phenyl)-7-cyano-pyrimidazol (VIIb) und 9,0 g (100 mMol) Kupfer (I)-cyanid in 18 ml eines über Kaliumhydroxid aufbewahrten Chinolins durch Erhitzen in einem Luftbad gelöst. Die Lösung hielt man eine halbe Stde. lang im schwachen Sieden und goß sie heiß unter intensivem Rühren mit einem Magnetrührer in 300 ml 3,3-prozentige Natriumcyanidlösung. Man überschichtete die Mischung mit 100 ml Ligroin, zerkleinerte gröbere Brocken mit einem Glasstab und rührte intensiv eine Stde. lang. Den nach Abnutschen und Nachwaschen mit Wasser hinterbliebenen Rückstand trocknete man 3 Stdn. bei 100° im Trockenschrank und erhielt 3,8 g Rohprodukt. Das zweimalige Umlösen aus je 300 ml Chlorbenzol unter Zusatz von 10 bzw. 5 g neutralem Aluminiumoxid erbrachte 1,75 g (47,5 % d. Th.) blaßgelber Kristallnadeln vom Schmp. 343-347°.

Das Dünnschichtchromatogramm mit Benzol - Triäthylamin, 22 + 3, als Fließmittel zeigte einen im UV-Licht stark blau fluoreszierenden Fleck mit $R_F = 0,25$.

15,6 mg Substanz: 0,875 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,722$.

$\text{C}_{15}\text{H}_8\text{N}_4$ (244,26) Ber.: Äquivalentgew. = 244,3

Gef.: Äquivalentgew. = 246,5

2-(4'-Amidino-phenyl)-7-amidino-pyrimidazol-dihydrochlorid (VIId)

1,0 g (4,1 mMol) 2-(4'-Cyano-phenyl)-7-cyano-pyrimidazol (VIIC) wurde in 100 ml Chloroform in einer Gaswaschflasche gelöst und mit 5 ml (86 mMol) absolutem Äthanol versetzt. Anschließend leitete man unter Feuchtigkeitsausschluß 2 Stdn. lang durch eine Glasfritte trockenes Chlorwasserstoffgas ein, welches zum Trocknen durch eine Gaswaschflasche mit konz. Schwefelsäure geschickt worden war. Der mit Chlorwasserstoffgas gesättigte Ansatz wurde in eine 0,2 l Sektflasche überführt, die gut verschlossen 19 Tage liegend mechanisch geschüttelt wurde. Das IR-Spektrum einer Probe, die mit Äther und Petroläther gewaschen und i. V. vom Lösungsmittel befreit wurde, zeigte keine Nitrilbande bei 2260 cm^{-1} . Die Mischung aus Flüssigkeit und Niederschlag wurde am Rotationsverdampfer bei 20 Torr und bei von 30 bis 60° langsam steigender Badtemperatur zur Trockne eingeengt. Nach zweimaligem Zusatz von 20 ml Chloroform wurde noch zweimal in gleicher Weise eingedampft. Der Rückstand wurde sofort in 80 ml mit trockenem Ammoniakgas gesättigtem, absol. Alkohol aufgenommen, wiederum in eine 0,2 l Sektflasche überführt und 11 Tage mechanisch geschüttelt. Anschließend wurde die trübe Lösung i. V. bei 20° Wasserbadtemperatur eingedampft und noch je zweimal 20 ml absol. Äthanol zugesetzt und abdestilliert. Das zurückbleibende Produkt wurde mit 20 ml 2n Salzsäure übergossen und in einer Reibschale kräftig damit verrieben. Die durch Zugabe von etwa 25 ml Wasser erhaltene Lösung filtrierte man durch ein gehärtetes Filter, ließ sie in einer Eis-Kochsalz-Mischung bei etwa -5° gefrieren und erwärmte sie dann wieder auf -3 bis -2° , so daß

sie eben wieder aufgetaut war. Den sofort abgenutzten, gelben Niederschlag trocknete man über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid i. V. und erhielt 0,72 g eines Produktes, das sich unter Lichteinwirkung rosa färbte und hygroskopisch war. Eine Probe zeigte bei der wasserfreien Titration ein Äquivalentgewicht von 139,5, statt wie erwartet 117,1. Deshalb löste man die Substanz in 10 ml Wasser, filtrierte und fällte im Filtrat durch Zugabe von 100 ml Aceton. Von den durch Abnutschen erhaltenen 0,65 g (45 % d. Th.) Substanz trocknete man eine Probe bei 98° über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid 60 Stdn. in der Trockenpistole und stellte einen Gewichtsverlust von 8,8 % fest, ohne völlige Gewichtskonstanz erreicht zu haben. Die als gelbes, kristallines Pulver erhaltene Substanz schmolz nach vorherigem Sintern bei 338° unter Zers. bei 340-344°. Im IR-Spektrum wurde keine Nitrilbande bei 2260 cm⁻¹ gesehen. Eine wäßrige Lösung fluorescierte im UV- und im Tageslicht stark blau.

11,15 mg Substanz: 1,196 ml n/10 HClO₄ in Dioxan, F = 0,728.

28,7 mg Substanz: 1,73 ml n/10 AgNO₃, F = 0,981.

2,579 mg Substanz: 762 mm Hg; 27,2°; 0,467 ccm N₂.

C ₁₅ H ₁₆ Cl ₂ N ₆	(351,26)	Ber.:	Äquivalentgew. = 117,1	Cl = 20,2 %
				N = 23,93 %
		Gef.:	Äquivalentgew. = 128	Cl = 21,0 %
				N = 20,64 %

2-(4'-Brom-phenyl)-7-methoxycarbonyl-pyrimidazol (VIIc)

In einem 50 ml Spitzkolben mit aufgesetztem, kleinen Liebigkühler wurden 1,52 g (10 mMol) 2-Amino-4-methoxycarbonyl-pyridin³⁹⁾ und 2,78 g (10 mMol) 4,ω-Dibrom-acetophenon durch Erwärmen in 20 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 0,85 g (10 mMol) Natriumhydrogen-

karbonat wurde das Gemisch 4 Std. unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Danach wurde vom Lösungsmittel abgenutscht und der Rückstand noch dreimal mit je 5 ml Methanol nachgewaschen. Anschließend wusch man ihn noch zweimal mit je 10 ml warmem Wasser nach und trocknete ihn schließlich bei 100° im Trockenschrank. Man erhielt nach dem Umlösen aus Benzol (1 g / 75 ml) unter Zusatz von neutralem Aluminiumoxid 2,35 g (71 % d.Th.) kleiner, farbloser, würfelförmiger Kristalle vom Schmp. 243-246°.

Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol - Triäthylamin, 22 + 3, entwickelt, zeigte einen im UV-Licht blau fluorescierenden Fleck mit $R_F = 0,63$.

16,5 mg Substanz: 0,750 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,662$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2$ (331,29) Ber.: Äquivalentgew. = 331,3
Gef.: Äquivalentgew. = 332,5

Eine Suspension von 1,0 g (3,0 mMol) 2-(4'-Brom-phenyl)-7-methoxycarbonyl-pyrimidazol (VIIe) in 10 ml 25-prozent. Ammoniak hatte sich nach 6 Tagen bei Raumtemperatur noch nicht zum Amid umgesetzt.

2-(4'-Brom-phenyl)-7-carboxy-pyrimidazol (VIIf)

a) Kaliumsalz

100 mg (0,3 mMol) 2-(4'-Brom-phenyl)-7-methoxycarbonyl-pyrimidazol (VIIe) wurden in 3 ml einer Lösung von 3 g Kaliumhydroxid in 30 ml Methanol 30 Min. lang unter Rückfluß gekocht. Der entstandene Niederschlag wurde auf einer Trichternutsche gesammelt und mit etwa 5 ml Methanol nachgewaschen. Man erhielt 110 mg (100 % d.Th.) farbloser Kristallschuppen.

12,2 mg Substanz: 0,743 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,920$.

$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{BrKN}_2\text{O}_2$ (355,38) Ber.: Äquivalentgew. = 177,7

Gef.: Äquivalentgew. = 180,5

b) Freie Säure

Die wäßrige Suspension von 95 mg des Kaliumsalzes des 2-(4'-Brom-phenyl)-7-carboxy-pyrimidazols (VII f) wurde mit Eisessig bis zum pH 3 angesäuert und kurzzeitig leicht erwärmt. Man nutschte die farblosen Flocken ab, wusch dreimal mit 3 ml Wasser nach und trocknete 2-3 Stdn. im Trockenschrank bei 100° . Man erhielt 30 mg (35 % d. Th.) einer farblosen, pulverförmigen, in 2n Natronlauge unter Erwärmen löslichen Substanz, die ab 330° sinterte und sich zwischen 338 und 342° zersetzte.

Das Dünnschichtchromatogramm, entwickelt mit Benzol - Triäthylamin, 22 + 3, zeigte einen im UV-Licht blau fluoreszierenden Fleck am Startpunkt.

17,2 mg Substanz: 0,747 ml HClO_4 in Dioxan, $F = 0,737$.

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2$ (317,26) Ber.: Äquivalentgew. = 317,3

Gef.: Äquivalentgew. = 313

Erfolgglose Umsetzungsversuche mit 7-Methyl-2-(4'-brom-phenyl)-pyrimidazol (VII g)

a) Oxidation mit Chrom (VI)-oxid

2,5 g (8,7 mMol) 7-Methyl-2-(4'-brom-phenyl)-pyrimidazol (VII g) wurden in einem 250 ml Dreihalskolben unter mechanischem Rühren in 30 ml Eisessig gelöst und mit 60 ml Acetanhydrid versetzt. Beim Zutropfen von 7,8 g (8 mMol) 98-prozent. Schwefelsäure fiel das Sulfat des

Pyrimidazols in Form eines feinen, kristallinen Niederschlages aus. Innerhalb von 1 1/2 Stdn. wurden 5,0 g (5 mMol) fein verriebenes Chrom (VI)-oxid in die durch intensives Rühren möglichst homogen gehaltene Suspension in kleinen Portionen eingetragen. Dabei achtete man darauf, daß die Temperatur des Gemisches durch Eis-Wasser-Kühlung stets zwischen +12 und +15° gehalten wurde. Bei gleicher Kühlung wurde der Ansatz zur Beendigung der Reaktion noch 30 Min. weitergerührt. Man ließ ihn noch 3 Stdn. bei Raumtemperatur stehen und goß ihn dann unter Rühren in 500 ml Wasser ein. Das ausgefallene, farblose Produkt wurde abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und einen Tag lang über Phosphor (V)-oxid i. V. getrocknet. Man erhielt 0,25 g Rohprodukt, welches zwischen 111 und 116° schmolz. Das zweimalige Umlösen aus Isopropanol (1 g / 20 ml) mit Kohlezusatz erbrachte dünne, farblose Kristallblättchen mit einem Schmp. von 119 - 121°. Die Substanz war unlöslich in 2n Natronlauge und wurde nach mehrstündigem Kochen in 5 ml 2n Schwefelsäure und 5 ml Spiritus unverändert zurückerhalten.

Falls diese Substanz das Diacetat des 2-(4'-Brom-phenyl)-7-formyl-pyrimidazols, $C_{18}H_{15}BrN_2O_4$ gewesen wäre, hätte sich der freie Aldehyd, $C_{14}H_9BrN_2O$, daraus durch saure Hydrolyse herstellen lassen müssen.

14,8 mg Substanz: 0,497 ml n/10 $HClO_4$ in Dioxan, $F = 0,884$.

$C_{18}H_{15}BrN_2O_4$ (403,23) Ber.: Äquivalentgew. = 403,2

$C_{14}H_9BrN_2O$ (301,16) Ber.: Äquivalentgew. = 301,2

Gef.: Äquivalentgew. = 337

Das nach Einrühren des obigen Ansatzes in Wasser und Abnutschen erhaltene Filtrat wurde mit Kristallsoda neutralisiert. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser nachgewaschen und über Phosphor (V)-oxid i. V. 1 Tag lang getrocknet. Man erhielt 0,6 g eines farblosen Produktes mit einem Schmelzintervall von 237-247°. Nach dem Umlösen aus 35 ml Methanol - Wasser, 5 + 2, und aus einem Eisessig-Wasser-Gemisch,

jeweils unter Zusatz von Aktivkohle, erhielt man farblose, kristalline Schuppen, schmelzend von $253-256^{\circ}$. Die Substanz war leicht löslich in 2n Natronlauge. Sie konnte, in Acetanhydrid oder Acetonitril gelöst, nicht mit n/10 HClO_4 titriert werden. Ein Gemisch mit dem auf anderem Wege hergestellten 2-(4'-Brom-phenyl)-7-carboxy-pyrimidazol (VII_f), schmelzend von $338-342^{\circ}$ unter Zers. schmolz unter Depression bei $240-248^{\circ}$. Außerdem konnte man VII_f in Eisessig mit n/10 Perchlorsäure in Dioxan titrieren.

b) Oxidation mit Selen (IV)-oxid

2,9 g (10 mMol) 7-Methyl-2-(4'-brom-phenyl)-pyrimidazol (VII_g) wurden in einem 100 ml Rundkolben mit Dimroth-Kühler in 50 ml über Natriumdraht aufbewahrt, peroxidfreiem Dioxan in der Siedehitze gelöst. Zu der heißen Lösung gab man in mehreren Anteilen eine Lösung von 1,1 g (10 mMol) frisch sublimiertem Selendioxid in 2 ml Wasser. Die farblose Lösung wurde dann unter Rückfluß 2 Stdn. lang erhitzt und färbte sich dabei orange. Es fiel jedoch kein Niederschlag von rotem Selen aus. Das Dünnschichtchromatogramm, in Benzol - Triäthylamin, 24 + 1, entwickelt, zeigte im UV-Licht nur den Fleck mit $R_F = 0,56$ von kräftig blauer Fluoreszenz der Ausgangssubstanz.

c) Bromierung mit N-Brom-succinimid

9,3 g (32 mMol) 7-Methyl-2-(4'-brom-phenyl)-pyrimidazol (VII_g) wurden in einem 1 l Rundkolben mit Dimrothkühler unter Rühren auf dem Magnetrührer in 600 ml siedendem Tetrachlorkohlenstoff gelöst. 6,3 g (35 mMol) N-Brom-succinimid wurden in einer Reibschale fein verrieben und der Lösung zugefügt. Der siedenden Mischung gab man 0,1 g Dibenzoylperoxid zu und hielt sie 20 Min. am Sieden.

Die Reaktion wurde durch Dünnschichtchromatographie in Benzol - Triäthylamin, 24 + 1, als Fließmittel in ihrem Verlauf beobachtet. Bereits

nach 5 Min. war die Ausgangssubstanz, $R_F = 0,34$, nicht mehr nachweisbar. Neben zwei Flecken vom $R_F = 0,54$ und $0,85$ war das Hauptprodukt mit $R_F = 0,43$ nach Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung durch Fluorescenzlöschung im UV-Licht sichtbar. Alle drei Flecken waren bereits 5 Min. nach Reaktionsbeginn erkennbar.

Nach 20 Min. Sieden saugte man sofort das ausgefallene Succinimid sowie das unverbrauchte N-Brom-succinimid in einer im Trockenschrank auf 60° vorgewärmten Porzellannutsche ab. Das Lösungsmittel wurde im Rotavapor abdestilliert und der hellbraune Rückstand aus einem Gemisch von 150 ml Cyclohexan und 150 ml Benzol unter Zugabe von etwas Kohle umgelöst. Man erhielt 8,5 g (72 % d.Th.) eines rosafarbenen, amorphen Produktes, schmelzend von $145-153^\circ$. Nach dem Kristallisieren aus 500 ml der Mischung Benzol - Cyclohexan - Benzin, 1 + 1 + 2, mit etwas Kohle erhielt man 7 g (59 % d.Th.) feiner, hellrosa Nadeln mit einem Schmelzbereich von $153-157^\circ$. Zur Analyse reinigte man 2 g davon durch Umlösen aus 100 ml Benzin - Benzol, 1 + 1, und dann aus 40 ml Cyclohexan mit je etwas Benzol und Benzin, jeweils unter Zusatz von neutralem Aluminiumoxid und erhielt 0,9 g (30 % d.Th.) Monobromierungsprodukt in Form feiner, leicht rosa getönter Kristallnadeln vom Schmp. $160-162^\circ$.

29,3 mg Substanz: 1,720 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,486$.

21,3 mg Substanz: 0,745 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,807$.

65,00 mg Substanz: 3,60 ml n/10 AgNO_3 , $F = 0,981$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{N}_2$ (366,08)	Ber.: Äquivalentgew. = 366,1	Br = 43,7 %
	Gef.: Äquivalentgew. = 350	Br = 43,5 %
	Äquivalentgew. = 355	

Umsetzungsversuch mit Hexamethylenetetramin: 2,5 g (19 mMol) Hexamethylenetetramin wurden unter Erwärmen in 100 ml Chloroform gelöst. Nach Zugabe von 5 g (14 mMol) des Monobromierungsproduktes erhitzte man 7 Stdn. am Rückfluß zum Sieden. Durch Dünnschichtchromatographie mit dem Fließmittel Benzol - Triäthylamin, 24 + 1, konnte man nur die Anwesenheit der Ausgangssubstanz feststellen.

D) 2 - Phenyl - indolizine

1.) In 6-Stellung substituierte 2-Phenyl-indolizine

2-(4' -Brom-phenyl)-6-cyano-indolizin (VIIIa)

1,7 g (14 mMol) 2-Methyl-5-cyano-pyridin ³⁹⁾ und 4,0 g (14 mMol) 4,ω-Dibrom-acetophenon wurden in einem Porzellanmörser gemischt, fein verrieben und in ein 50 ml Becherglas von 3,5 cm Durchmesser und 6,0 cm Höhe überführt. Das unbedeckte Becherglas wurde in ein auf 110-125° vorgeheiztes Paraffinbad so tief eingesenkt, daß sich das Substanzgemisch etwa 1 cm unterhalb der Oberfläche des Heizbades befand. Die Badtemperatur wurde dann zwischen 125 und 135° gehalten. Unter dauerndem Rühren entstand in wenigen Minuten eine klare, gelbbraune Schmelze, die bei gleichbleibender Temperatur nach weiteren 5-10 Min. zu einer festen, teils orangefarbenen, teils braunen Masse erstarrte. Daraufhin wurde das Becherglas sofort aus dem Paraffinbad herausgenommen und in kaltes Wasser gestellt. Nach dem Erkalten wurde eine Probe des Produktes, hauptsächlich bestehend aus einem Gemisch von 2-Methyl-5-cyano-1-(4' -brom-phenacyl)-pyridinium-bromid (Formelschema 5) und

den beiden Ausgangssubstanzen, auf einer Trichternutsche mit Aceton gewaschen. Die erhaltenen kleinen, orangefarbenen Blättchen vom Schmp. $195-197^{\circ}$ waren leicht wasserlöslich. Die übrige Menge des Produktes wurde in einem Porzellanmörser möglichst fein gepulvert und dann in einem 25 ml Erlenmeyerkolben mit 10 ml Ligroin aufgekocht. Das heiße Lösungsmittel wurde nach Absetzen des Bodensatzes abdekantiert. Zur möglichst vollständigen Entfernung der Ausgangssubstanzen wurde das Produkt mit weiteren 50 ml Ligroin in fünf Anteilen ebenso behandelt und zuletzt abgenutscht. Das verbliebene amorphe, dunkelbraune Pulver wurde in einem weiten 250 ml Becherglas in 150 ml Wasser aufgenommen. Die Lösung wurde unter dauerndem Rühren auf dem Magnetrührer portionsweise mit Natriumhydrogenkarbonat im Überschuß versetzt und dann kurzzeitig zum Sieden erhitzt. Unter starkem Aufschäumen schied sich dabei allmählich immer mehr graubraunes, amorphes Produkt aus der Lösung ab. Dieses wurde nach sofortigem Abkühlen abgenutscht und mit Wasser neutral gewaschen. Nach 15 stdg. Trocknung i. V. über Phosphor (V)-oxid wog das Rohprodukt 3,0 g. Nach dem Umlösen aus 10 ml Chlorbenzol unter Zusatz von neutralem Aluminiumoxid erhielt man 1,65 g (39 % d. Th.) schwarzbrauner, bei $202-205^{\circ}$ schmelzender Kristalle. Aus 0,35 g wurden nach nochmaligem Umlösen aus 4 ml Chlorbenzol mit Aluminiumoxid-Zusatz 0,25 g feiner, blaßgelber Kristallnadeln vom Schmp. $204-206^{\circ}$ erhalten. Im IR-Spektrum einer Probe war eine starke Nitrilbande bei 2280 cm^{-1} sichtbar.

Das UV-Spektrum zeigte ein Maximum bei 274 nm mit $\epsilon = 7,75 \times 10^4$ und das zum Vergleich aufgenommene Spektrum von 2-Phenyl-indolizin⁴⁵⁾ ein solches bei 255 nm, $\epsilon = 5,45 \times 10^4$.

Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol - Cyclohexan - Triäthylamin, 19 + 5 + 1, zeigte einen im UV-Licht blaugrün fluoreszierenden Fleck mit dem $R_F = 0,74$.

Eine Titration mit 0,1 n HClO_4 in Nitromethan, Acetonitril und Eis-

essig ergab am Titrigraph keine auswertbare Titrationskurve; eine Titration in Acetanhydrid ergab ein Äquivalentgewicht von 352 und 370, während sich für $C_{15}H_9BrN_2$ ein solches von 297,2 errechnet. Ebenso ergab die Titration von 2-Phenyl-indolizin⁴⁰⁾ (193,3) in Acetanhydrid einen Wert von 213.

73,55 mg Substanz: 2,29 ml n/10 $AgNO_3$; $F = 1,117$.

$C_{15}H_9BrN_2$ (297,17)	Ber. : Br = 26,9 %
	Gef. : Br = 27,8 %

2-(4'-Cyano-phenyl)-6-cyano-indolizin (VIIIb)

Ein Gemisch von 5,0 g (16,9 mMol) 2-(4'-Brom-phenyl)-6-cyano-indolizin (VIIIa) und 10,0 g (112 mMol) Kupfer (I)-cyanid wurden in einem Reagenzglas von 2,5 cm Durchmesser und 18 cm Länge mit 20 ml eines über Kaliumhydroxid aufbewahrten Chinolins versetzt und der Ansatz unter Stickstoff in einem Luftbad erhitzt. Während 1 Stde. wurde die Temperatur des Luftbades so geregelt, daß die dunkelbraune Chinolin-Lösung im schwachen Sieden blieb. Die heiße Lösung wurde unmittelbar nach Beendigung der Reaktion in 200 ml einer mit einem Magnetrührer intensiv gerührten, etwa 10-prozent. Natriumcyanid-Lösung eingegossen. Man überschichtete die Suspension unter weiterem kräftigem Rühren mit 50 ml Ligroin, das sich durch gelöstes Chinolin bald braun färbte und abdekantiert wurde. Nach viermaligem Wiederholen dieses Vorganges war das anfänglich zusammenklebende Produkt in der wäßrigen Phase fein verteilt. Man nutschte es ab, wusch es zweimal mit je 50 ml Ligroin und anschließend mit etwa 300 ml Wasser nach und trocknete es 12 Stdn. bei 70° im Trockenschrank. Das grüne, pulverförmige Produkt wog 6,0 g und wurde zweimal mit je etwa 50 ml Chlorbenzol ausgekocht. Der lösliche Anteil wurde in 15 ml Chlorbenzol unter Verwendung von neutralem und danach

von saurem Aluminiumoxid (Giulini) und schließlich unter Zusatz von 5-10 ml Ligroin umgelöst. Beim Erkalten fielen aus der Lösung 3,3 g (81 % d. Th.) eines hellbraunen, feinkristallinen Pulvers mit einem Schmelzbereich von $206-220^{\circ}$ aus. Man löste nochmals in Chlorbenzol um unter Zugabe einer Spatelspitze Aktivkohle und etwas Ligroin und erhielt 2,8 g (68,5 % d. Th.) kleiner, kräftig gelb gefärbter Kristallnadeln, die unter Schwarzfärbung bei $219-222^{\circ}$ schmolzen. Eine dreimal aus Chlorbenzol umgelöste Probe der Substanz zeigte einen Schmp. von $221-22,5^{\circ}$ (Zers.).

Das Dünnschichtchromatogramm mit einem Gemisch von Benzol - Cyclohexan - Triäthylamin, 19 + 5 + 1, als Fließmittel zeigte einen im UV-Licht hellgelb fluorescierenden Fleck mit $R_F = 0,45$.

3,282 mg Substanz: 753 mm Hg ; $27,0^{\circ}$; 0,492 ccm N_2 .

$C_{16}H_9N_3$	(243,27)	Ber.: N = 17,27 %
		Gef.: N = 16,90 %

2-(4'-Amidino-phenyl)-6-amidino-indolizin-dihydrochlorid (VIIIc)

In einem trockenen 1 l Rundkolben suspendierte man 2,8 g (11,5 mMol) 2-(4'-Cyano-phenyl)-6-cyano-indolizin (VIIIb) in einer Mischung von 14 ml (248 mMol) absolutem Äthanol und 280 ml Chloroform. Durch eine Glasfritte leitete man unter Feuchtigkeitsausschluß in dieses Gemisch Chlorwasserstoffgas ein, das man durch konz. Schwefelsäure perlen ließ. Nach etwa 1 Stde. des Einleitens hatte sich die gesamte Substanz gelöst. Man überführte den tiefroten, chlorwasserstoffgesättigten Ansatz in eine trockene 0,375 l Sektflasche und schüttelte die gut verschlossene Flasche liegend 8 Tage lang mechanisch. Sodann nutschte man eine kleine Probe des ausgefallenen, rotbraunen Niederschlages ab, wusch sie mit Äther und Petroläther nach und untersuchte sie durch IR-Analyse auf die Anwesenheit

von Nitril; eine bei 2250 cm^{-1} erkennbare CN-Bande zeigte die noch nicht vollständige Umsetzung der Ausgangssubstanz an. Nach weiteren 7 Tagen mechanischen Schüttelns ließ sich keine Nitrilbande mehr nachweisen. Man destillierte daraufhin das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei etwa 30° Wasserbadtemperatur und etwa 30 Torr ab. Das als Rückstand verbliebene, rotbraune, feinkristalline 2-(4'-Äthoxycarbimino-phenyl)-6-äthoxycarbimino-indolizin-dihydrochlorid war mit gelber Farbe in Wasser leicht löslich und zersetzte sich oberhalb von 240° . Dieses übergieß man in einer 0,375 l Sektflasche sofort mit 230 ml absol. ammoniakgesättigtem Äthanol und schüttelte die liegende Flasche 10 Tage lang mechanisch. Dabei verfärbte sich die rote Diäthoxycarbimino-Verbindung nach gelbgrün und ging in Lösung. Später schlug die Farbe des Ansatzes nach gelbbraun um und ein orangefarbener Niederschlag fiel aus der Lösung aus. Man verdampfte das Äthanol i. V. bei etwa 30° Wasserbadtemperatur und etwa 30 Torr und schüttelte den orangebraunen Rückstand in einem verschlossenen Kolben kräftig mit 120 ml (240 mMol) 2n Salzsäure bis man eine feine Suspension erhalten hatte. Man nutschte das Produkt über ein gehärtetes Filter ab, wusch es zweimal mit 25 ml 2n Salzsäure nach und trocknete es 3 Tage i. V. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid. Man erhielt 2,68 g (66,5 % d. Th.) eines rotbraunen Pulvers, das von $195-205^{\circ}$ unter Zersetzung schmolz.

20,8 (13,47) mg Subst. : 1,340 (0,870) ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,863$

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5$ (350,26)

Ber.: Äquivalentgew. = 175,1

Gef.: Äquivalentgew. = 179,5 (179,3)

2.) In 7-Stellung substituierte 2-Phenyl-indolizine

7-Brom-2-(4'-brom-phenyl)-indolizin (IXb)

In einem 50 ml Becherglas wurden 4,3 g (15,5 mMol) 4, ω -Dibrom-acetophenon auf dem Ölbad geschmolzen. Das Becherglas wurde dann etwa 1 cm tief in die auf etwa 125-135 $^{\circ}$ erwärmte Badflüssigkeit eingetaucht. Unter dauerndem Umrühren mit einem Glasstab tropfte man im Verlauf von etwa 10 Minuten 2,2 g (12,8 mMol) 4-Brom-2-methyl-pyridin⁴³⁾ zu und ließ den Ansatz nach weiteren 5 Minuten außerhalb des Ölbad es erkalten, wobei die tief dunkelgrün gefärbte, zähe Masse erstarrte. Das fein gepulverte Produkt kochte man zur Entfernung der Ausgangssubstanzen in 20 ml Benzol, filtrierte und wiederholte diese Extraktion noch zweimal. Den grünen Filterrückstand nahm man in 10 ml Wasser auf und erhitzte nach Zugabe von überschüssigem Natriumhydrogencarbonat zum Sieden. Die heiße Reaktionslösung überschichtete man auf dem Magnetrührer mit 20 ml Benzol, worin sich das gewünschte Endprodukt löste. Dieses Verfahren wurde noch zweimal wiederholt. Die auf 20 ml eingeeengten, vereinigten Benzollösungen wurden unter Zusatz von neutralem Aluminiumoxid aufgekocht und dem Filtrat unter Erwärmen etwas Benzin bis zur beginnenden Trübung zugesetzt. Man erhielt 250 mg (5,6 % d. Th.) kleiner, gelber Kristallschuppen, die nach dem Sintern ab 197 $^{\circ}$ von 200-202 $^{\circ}$ schmolzen. Weitere 50 mg (1,1 % d. Th.) des Produktes, schmelzend von 195-201 $^{\circ}$, fielen durch zusätzliches Versetzen der Mutterlauge mit Benzin an. Das nochmalige Umlösen in der gleichen Weise erbrachte 200 mg (4,5 % d. Th.) blaßgrüner Kristallschuppen mit einem Schmp. von 200-202 $^{\circ}$.

Das Dünnschichtchromatogramm, entwickelt in Benzol - Cyclohexan - Triäthylamin, 19 + 5 + 1, zeigte einen im langwelligen UV-Licht stark blau fluoreszierenden Fleck mit $R_F = 0,89$.

24,1 mg Substanz: 1,22 ml n/10 AgNO_3 , $F = 1,085$.

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Br}_2\text{N}$ (351,07)

Ber.: Br = 45,6 %

Gef.: Br = 44,0 %

7-Chlor-2-(4'-brom-phenyl)-indolizin (IXa)

14,8 g (53 mMol) 4, ω -Dibrom-acetophenon wurden fein gepulvert und mit 6,8 g (53 mMol) 4-Chlor-2-methyl-pyridin ⁴⁴⁾ in einem weiten 250 ml Becherglas von 6,5 cm Durchmesser und 8,5 cm Höhe grob gemischt. Das Becherglas wurde in ein auf 125-135^o bereits vorgeheiztes Ölbad soweit eingetaucht, daß die Oberfläche des Substanzgemisches etwa 1 cm unter der Badoberfläche lag. Unter dauerndem Rühren mit einem Glasstab schmolz das Gemisch in wenigen Minuten. Aus der klaren, dünnflüssigen Schmelze schied sich nach etwa 5-10 Min. zunehmend ein schwarzbraunes Produkt ab. Nach dieser Zeit wurde das Becherglas mit der inzwischen sehr zäh gewordenen Masse vom Ölbad entfernt. Die noch heiße Masse wurde unmittelbar darauf mit 50 ml Benzol unter intensivem Rühren auf dem Magnetrührer zum Sieden erhitzt. Das Benzol konnte vom verbliebenen, harzigen Rückstand leicht abgegossen werden. Das Aufkochen mit Benzol wurde in gleicher Weise noch zweimal wiederholt. Der schwarze, harzige Rückstand wurde dann mit 75 ml Benzol und 75 ml Wasser übergossen, und während dieses Gemisch unter gutem Rühren zum Sieden erhitzt wurde, gab man Natriumhydrogenkarbonat im Überschuß dazu. Die Benzolphase wurde laufend ergänzt und nach halbstündigem Sieden abgetrennt, über Kaliumkarbonat getrocknet und im Rotavapor zur Trockne eingeeengt. Das Rohprodukt bestand aus 1,55 g schwarzbrauner, schuppenartiger Kristalle, die zwischen 175 und 193^o schmolzen. Nach dem Umlösen, zuerst aus 20 ml und dann aus 10 ml Benzol unter Zusatz von neutralem Aluminiumoxid, erhielt man 0,35 g farbloser Kristallschuppen vom Schmp. 240-242^o (2,2 % d. Th.).

Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol - Cyclohexan - Triäthylamin, 19 + 5 + 1, zeigte einen im UV-Licht blau fluoreszierenden Fleck vom $R_F = 0,93$.

Das UV-Absorptionsspektrum, aufgenommen in Methanol in 10^{-4} und 10^{-5} m Lösung, zeigte ein Maximum bei 266 nm, $\epsilon = 5,40 \cdot 10^4$. Dieses

ist gegen das entsprechende Maximum im Spektrum von 2-Phenyl-indolizin⁴⁵⁾ (255 nm, $\epsilon = 5,45 \cdot 10^4$) um 11 nm bathochrom verschoben.

70,1 mg Substanz: 4,00 ml n/10 AgNO_3 , $F = 1,117$.

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrClN}$ (306,61) Ber.: Br + Cl = 37,7 %
Gef.: Br + Cl = 36,8 %

2-(4'-Cyano-phenyl)-7-cyano-indolizin (IXc)

a) Aus 7-Brom-2-(4'-brom-phenyl)-indolizin (IXb)

Zu der in einem Reagenzglas von etwa 1,5 cm Durchmesser und 16 cm Länge vorgelegten, fein verriebenen Mischung von 0,2 g (0,57 mMol) 7-Brom-2-(4'-brom-phenyl)-indolizin (IXb) und 0,4 g (4,47 mMol) Kupfer (I)-cyanid gab man 2 ml eines über Kaliumhydroxid getrockneten Chinolins und ein Siedesteinchen. Das Gemisch wurde unter Stickstoff eine Stunde lang durch Erwärmen in einem auf $240-245^\circ$ aufgeheizten Luftbad im schwachen Sieden gehalten. Beim Erkalten erstarrte die zuvor dunkelbraune, klare Lösung zu einer festen Masse. Nach dem Zerstoßen des Reagenzglases pulverisierte man das Rohprodukt und kochte es zweimal mit je 30 ml Chloroform aus. Die Chloroform-Lösung schüttelte man zweimal mit je 20 ml 2n Salzsäure, wusch sie zweimal mit je 10 ml Wasser und trocknete sie anschließend über Natriumsulfat. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels i. V. verblieben 100 mg (72 % d. Th.) eines ockerfarbenen Pulvers, das nach anfänglichem Sintern bei 228° von $240-245^\circ$ schmolz. Nach dem Auflösen aus etwa 5 ml Chlorbenzol - Ligroin, 4 + 1, unter Verwendung von neutralem Aluminiumoxid erhielt man 50 mg (36 % d. Th.) eines von $252-255^\circ$ schmelzenden, gelben Pulvers, aus dem man nach nochmaligem Kristallisieren in Chlorbenzol 35 mg (25 % d. Th.) kleiner, gelber, bei $254-256^\circ$ unter Zersetzung schmelzender Kristallnadeln gewinnen konnte.

Das mit dem Fließmittel Benzol - Cyclohexan - Triäthylamin, 19 + 5 + 1, entwickelte Dünnschichtchromatogramm zeigte einen im UV-Licht hellblau fluoreszierenden Fleck mit $R_F = 0,31$, der nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht als dunkler Fleck und nach Besprühen mit n/10 Jod-Lösung im Tageslicht als dunkelbrauner Fleck erkennbar war.

1,192 mg Substanz:

$C_{16}H_9N_3$ (243,27)

Ber.: N = 17,27 %

Gef.: N = 17,48 %

b) Aus 7-Chlor-2-(4'-brom-phenyl)-indolizin (IXa)

In genau der gleichen Weise, wie unter a) beschrieben, wurden 150 mg (0,49 mMol) 7-Chlor-2-(4'-brom-phenyl)-indolizin (IXa) mit 300 mg (3,35 mMol) Kupfer (I)-cyanid in 2 ml Chinolin unter Stickstoff 4 Stdn. bei der Siedetemperatur des Chinolins zur Reaktion gebracht. Nach der Aufarbeitung fielen zunächst 100 mg (84 % d.Th.) eines dunkelgrünen Pulvers mit einem Schmelzbereich von $200 - 225^{\circ}$ an. Aus diesem erhielt man nach dem Umlösen aus etwa 5 ml Chlorbenzol - Ligroin, 4 + 1, unter Verwendung von neutralem Aluminiumoxid 30 mg (25 % d.Th.) eines unter Zersetzung von $233 - 251^{\circ}$ schmelzenden, gelben Pulvers.

Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol - Cyclohexan - Triäthylamin, 19 + 5 + 1, zeigte bei der Betrachtung im UV-Licht einen sehr stark blau fluoreszierenden Fleck mit $R_F = 0,29$, der mit dem Fleck des zum Vergleich aufgetragenen 2-(4'-Cyano-phenyl)-7-cyano-indolizins (IXc) hinsichtlich seines R_F -Wertes und der unter a) genannten Merkmale übereinstimmte. Einweiterer blau fluoreszierender Fleck mit $R_F = 0,56$ war vermutlich dem 7-Chlor-2-(4'-cyano-phenyl)-indolizin zuzuordnen.

E) 2, 5 - Di - substituierte - 1, 3, 4 - oxdiazole

1.) 2, 5-Diphenyl-1, 3, 4-oxdiazole

N, N'-Bis-(4 -cyano-benzoyl)-hydrazin (Xa)

a) Aus Hydrazinhydrat und 4-Cyano-benzoyl-chlorid

In einem 500 ml Dreihalskolben löste man ohne Erwärmen 30,0 g (0,18 Mol) 4-Cyano-benzoyl-chlorid ⁹⁾, hergestellt aus p-Tolunitril über 4-Cyano-benzoesäure ⁶⁹⁾, mit Thionylchlorid, in 150 ml über festem Kaliumhydroxid aufbewahrttem Pyridin. In diese Lösung ließ man in dünnem Strahl unter mechanischem Rühren eine Mischung von 4,5 g (0,09 Mol) 100-prozent. Hydrazinhydrat und 15 ml Dimethylformamid einfließen. Der Ansatz erwärmte sich dabei und nach wenigen Minuten begannen sich aus der hellbraun verfärbten Reaktionsmischung kleine Kristallnadeln abzuscheiden. Unter weiterem Rühren kühlte man das Gefäß mit kaltem Wasser. Nach dem Erkalten bis auf Raumtemperatur goß man den Inhalt auf ein etwa gleich großes Volumen klein gehackten Eises. Den ausgefallenen, elfenbeinfarbenen Niederschlag nutschte man ab und wusch ihn mit etwas Wasser nach. Man löste ihn aus Dimethylformamid-Eisessig, 2 + 1, (1 g/80 ml), unter Zusatz von etwas Aktivkohle um und erhielt 14,0 g (53 % d. Th.) großer, gelblicher Nadeln, die von 312-322° schmolzen. Nach zweimaligem Umlösen aus Eisessig (1 g / 100 ml), jeweils unter Verwendung von etwas Kohle, stieg der Schmelzbereich der nunmehr farblosen Kristallnadeln auf 322-335°.

b) Aus 4-Cyano-benzoyl-chlorid und 4-Cyano-benzoyl-hydrazin

Man löste in einem 250 ml Dreihalskolben 1,0 g (6,2 mMol) 4-Cyano-benzoyl-hydrazin ⁴⁷⁾ in 80 ml über Kaliumhydroxid-Plättchen aufbewahrttem Pyridin. Zu dieser Lösung tropfte man bei Raumtemperatur

unter Rühren eine Lösung von 1,0 g (6,1 mMol) 4-Cyano-benzoyl-chlorid ⁹⁾ in 20 ml Benzol, wobei ein farbloser, kristalliner Niederschlag ausfiel. Man rührte nach beendetem Zutropfen noch 1 Stde. lang weiter. Dann nutschte man das Produkt ab, wusch mit Benzol - Pyridin, 1 + 4, und anschließend mit Methanol nach. Man erhielt 1,1 g (63 % d. Th.) eines farblosen, kristallinen Produktes, schmelzend von 318-331°.

2,5-Bis-(4'-cyano-phenyl)-1,3,4-oxdiazol (XIa)

5,2 g (18,0 mMol) fein verriebenes N,N'-Bis-(4-cyano-benzoyl)-hydrazin (Xa) wurden in einem 250 ml Rundkolben mit 100 ml Phosphoroxidtrichlorid übergossen und etwa 15 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dabei ging die Substanz langsam und fast vollständig in Lösung. Den noch warmen Kolbeninhalt goß man in kleinen Anteilen in 500 ml Wasser und gab jeweils nach Hydrolyse des gerade zugegossenen Anteils etwas fein zerstoßenes Eis dazu. Die kristalline mit Wasser nachgewaschene Fällung saugte man scharf ab und trocknete sie etwa 1 Stde. lang bei 100° im Trockenschrank. Man löste das Produkt in Toluol (1 g / 100 ml) unter Zusatz von zwei Spatelspitzen Aktivkohle zweimal um und erhielt 1,25 g (26 % d. Th.) kleiner, farbloser Kristallnadeln, schmelzend von 306-310°. Eine nochmals aus Toluol umgelöste Probe schmolz zwischen 308 und 312°.

Das Dünnschichtchromatogramm mit Benzol - Aceton, 9 + 1, als Fließmittel zeigte einen im UV-Licht stark blau fluoreszierenden Fleck mit $R_F = 0,80$.

Das IR-Spektrum einer Probe der Substanz zeigte keine Carbonyl-Bande.

UV-Absorption in Methanol: $\lambda_{\max} = 288 \text{ nm } (\epsilon = 51 \cdot 10^3)$;
 $\lambda_{\min} = 230 \text{ nm } (\epsilon = 9,0 \cdot 10^3)$.

1,307 mg Substanz:

$C_{16}H_8N_4O$ (272, 27)

Ber.: C = 70,58 % H = 2,96 %

Gef.: C = 70,90 % H = 3,07 %

Mit weniger gutem Ergebnis versuchte man den Ringschluß zum Oxdiazol auszuführen in Thionylchlorid, in Chlorsulfonsäure, in Polyphosphorsäure und in Acetanhydrid mit Perchlorsäure.

2,5-Bis-(4'-amidino-phenyl)-1,3,4-oxdiazol-dihydrochlorid (XIb)

2,0 g (7,4 mMol) 2,5-Bis-(4'-cyano-phenyl)-1,3,4-oxdiazol (XIa) wurden in einer Mischung von 20 ml absol. Alkohol und 200 ml Chloroform suspendiert. In die Suspension leitete man unter Feuchtigkeitsausschluß bis zur Sättigung Chlorwasserstoffgas ein, welches man zum Trocknen durch konz. Schwefelsäure perlen ließ. Das Gemisch überführte man in eine 0,375 l Sektflasche und schüttelte mechanisch bei Raumtemperatur. Dabei ging die gesamte Substanz nach 3-4 Stdn. in Lösung und begann kurze Zeit darauf wieder auszufallen. Nach 8 Tagen destillierte man das Lösungsmittel schonend im Rotavapor ab, versetzte noch zweimal mit je 100 ml Chloroform und dampfte bis zur Trockne ein. Das leicht gelbliche, amorphe Diiminoäther-dihydrochlorid übergießte man im gleichen Rundkolben mit 200 ml ammoniakgesättigtem, absol. Alkohol, füllte die Suspension abermals in eine 0,375 l Sektflasche und schüttelte diese mechanisch 8 Tage lang. Nach einem Tag war eine klare Lösung entstanden, aus der im Verlauf der übrigen Zeit wieder ein gelber Niederschlag ausfiel. Man verdampfte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei etwa 40° Badtemperatur, fügte zu dem trockenen Rückstand 80 ml 2n Salzsäure und schüttelte das Gemisch kräftig durch. Nach Zugabe von zunächst 65 ml Wasser rührte man das Gemisch intensiv, filtrierte und rührte den verbliebenen Anteil mit steigenden Mengen an Wasser bis nach Zugabe von 95 ml Wasser nur noch ein geringer

Rückstand verblieb. Das Filtrat kühlte man auf 5° ab und tropfte dann unter Rühren und weiterem Kühlen 30 ml konz. Salzsäure zu. Die gallertige, im langwelligen UV-Licht stark blau fluoreszierende, Fällung nutschte man auf einem Hartfilter ab und trocknete sie i. V. über KOH und über Phosphor (V)-oxid. Man erhielt 1,9 g (68 % d. Th.) einer gelblichen, amorphen Substanz, die sich zwischen 326 und 329° zersetzte und zur Analyse 24 Stdn. i. V. bei 98° in der Trockenpistole über P_2O_5 und KOH gehalten wurde.

27,0 mg Substanz: 1,37 ml n/10 $HClO_4$ in Dioxan, $F = 0,989$.

25,8 mg Substanz: 1,30 ml n/10 $HClO_4$ in Dioxan, $F = 0,977$.

$C_{16}H_{16}Cl_2N_6O$ (379,27) Ber.: Äquivalentgew. = 189,6

Gef.: Äquivalentgew. = 203

Äquivalentgew. = 200

N,N'-Bis-(3-cyano-benzoyl)-hydrazin (XIIa)

In einem 25 ml Erlenmeyerkolben löste man ohne Erwärmen 3,4 g (20,4 mMol) 3-Cyano-benzoyl-chlorid⁵⁰⁾, hergestellt aus m-Tolunitril über 3-Cyano-benzoesäure⁶⁹⁾, in 15 ml Pyridin. In diese Lösung goß man unter Rühren eine Mischung von 0,51 g (10,2 mMol) 100-prozent. Hydrazinhydrat und 1,5 ml Dimethylformamid. Unmittelbar darauf erwärmte sich die Reaktionsmischung sehr stark und verfärbte sich dabei hellbraun. Man goß den warmen Ansatz unter Rühren in 200 ml kaltes Wasser und nutschte das ausgefallene, farblose Rohprodukt ab. Nachdem man es mit Wasser neutral gewaschen und über Nacht bei 70° im Trockenschrank aufbewahrt hatte, wog es 2,0 g (68 % d. Th.) und zeigte einen Schmelzbereich von $270-277^{\circ}$. Zur Reinigung löste man es aus 60 ml Eisessig unter Zugabe von 2 Spatelspitzen Aktivkohle um und erhielt 1,4 g (47 % d. Th.) farbloser, kleiner Kristallnadeln, schmelzend von $272-277^{\circ}$. Eine nochmals aus Eisessig unter Kohlezusatz umgelöste Probe schmolz von $275-278^{\circ}$.

1,519 mg Substanz:

$C_{16}H_{10}N_4O_2$	(290, 29)	Ber.: N = 19,30 %
		Gef.: N = 19,76 %

2,5-Bis-(3'-cyano-phenyl)-1,3,4-oxdiazol (XIIIa)

9,2 g (0,032 Mol) fein gepulvertes N,N'-Bis-(3-cyano-benzoyl)-hydrazin (XIIa) kochte man in einem 1000 ml Rundkolben in 770 g (5,0 Mol) Phosphoroxidtrichlorid 20 Stdn. unter Rückfluß. Dabei ging die Substanz gegen Ende der Reaktionszeit vollständig in Lösung. Nach dem Erkalten destillierte man das überschüssige Phosphoroxidtrichlorid bei allmählich von 40 auf 80° gesteigerter Wasserbadtemperatur i. V. ab. Zur weitgehenden Entfernung desselben destillierte man noch zweimal je 100 ml Toluol aus dem Rückstand, bevor man durch Versetzen des verbliebenen, farblosen Reaktionsproduktes mit 200 ml Wasser die letzten Reste des Phosphoroxidtrichlorids zersetzte. Man nutschte das Produkt ab, wusch es mit Wasser neutral und trocknete es 1 Stde. lang im Trockenschrank bei 100°. Das ockerfarbene Pulver wog 8,3 g (96 % d. Th.), eine Probe davon schmolz zwischen 245 und 250°. Durch Umlösen in 450 ml Chlorbenzol unter Zusatz von etwa 20 g neutralem Aluminiumoxid erhielt man 6,55 g (76 % d. Th.) farbloser, mikroskopisch kleiner Kristallnadeln, schmelzend von 254-257°. Nach nochmaligem Umlösen in der gleichen Weise stieg der Schmp. einer Probe auf 257-259°.

Das Dünnschichtchromatogramm in Benzol - Aceton, 9 + 1, als Fließmittel zeigte einen im kurzwelligen UV-Licht blau fluoreszierenden Fleck mit $R_F = 0,56$, der nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht kräftig gelb fluorescierte.

1,348 mg Substanz:

$C_{16}H_8N_4O$	(272, 27)	Ber.: N = 20,58 %
		Gef.: N = 20,25 %

2, 5-Bis-(3'-amidino-phenyl)-1, 3, 4-oxdiazol-dihydrochlorid (XIIIb)

In einem 1 l Rundkolben leitete man unter Feuchtigkeitsausschluß in die Suspension von 2, 5 g (9, 2 mMol) fein verriebenen 2, 5-Bis-(3'-cyano-phenyl)-1, 3, 4-oxdiazol (XIIIa) in 12, 5 ml (221 mMol) absol. Äthanol und 250 ml Chloroform getrocknetes Chlorwasserstoffgas ein. Die farblose, nach etwa einstündigem Einleiten chlorwasserstoffgesättigte Suspension überführte man in eine trockene 0, 375 l Sektflasche und schüttelte die liegende Flasche 8 Tage lang mechanisch. Eine Probe des suspendierten 2, 5-Bis-(3'-äthoxycarbimino-phenyl)-1, 3, 4-oxdiazol-dihydrochlorids schmolz nach dem Abnutschen, Waschen mit Äther und Petroläther und Trocknen zwischen 275 und 283° unter Zersetzung. Die IR-Analyse des blaßgelben, leicht wasserlöslichen Produktes zeigte durch Fehlen der Nitril-Bande bei 2250 cm⁻¹ die Vollständigkeit der Umsetzung an. Daraufhin destillierte man das Lösungsmittel bei etwa 30° Badtemperatur i. V. ab und nahm den Rückstand sofort in 200 ml ammoniakgesättigtem, absolutem Äthanol auf, in welchem er sich mit hellgelber Farbe klar löste. Diese Lösung füllte man in eine trockene 0, 375 l Sektflasche und schüttelte die Flasche liegend 9 Tage lang mechanisch. In einem 1 l Rundkolben engte man die entstandene Suspension am Rotationsverdampfer bei 40° Wasserbadtemperatur und 14 Torr zur Trockne ein und versetzte den farblosen Rückstand in demselben Kolben mit 100 ml (200 mMol) 2n Salzsäure. Die durch kräftiges Rühren mit einem Magnetrührer gebildete feine, blaßgelbe Suspension nutschte man über ein gehärtetes Filter ab und wusch den Filtrerrückstand mit 20 ml 2n Salzsäure nach. Das nach 24-stdg. Trocknen i. V. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid erhaltene gelbe, pulverförmige Produkt wog 1, 39 g (40 % d. Th.), Äquivalentgewicht = 254. Zur Reinigung suspendierte man dieses in 80 ml Wasser, filtrierte und fällte aus dem gelblichen, klaren, durch Einleiten von Chlorwasserstoffgas stark sauren Filtrat unter fortwährendem Rühren durch Zusatz von 2 l Aceton das Diamidin-Dihydrochlorid wieder aus. Die farblose, voluminöse, flockige Fällung sammelte man auf einer Nutsche und wiederholte dieses Umfällen noch zweimal. Aus

der wässrigen Lösung von 0,52 g des Salzes in 35 ml Wasser konnte man durch Einleiten von Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung und nach Abkühlen auf -10° keine Fällung erhalten. Daraufhin dampfte man bei $30-35^{\circ}$ Wasserbadtemperatur i. V. ein und trocknete den Rückstand i. V. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid-Plätzchen bei Raumtemperatur und dann 24 Std. bei 98° in der Trockenpistole. Man erhielt 0,41 g (12 % d. Th.) eines gelben Pulvers, das unter Zersetzung von $225-230^{\circ}$ schmolz. Die bei Raumtemperatur hergestellte, 1,5-prozent., wässrige Lösung fluorescierte im langwelligen UV-Licht schwach blau.

16,75 mg Substanz: 1,070 ml $n/10$ HClO_4 in Dioxan, $F = 0,768$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}$ (379,27)	Ber.: Äquivalentgew. = 189,6
	Gef.: Äquivalentgew. = 203,5

2.) 2,5-Dibenzyl- und 2,5-Bis-(phenoxy-methyl)-1,3,4-oxdiazole

N,N'-Bis-(4-cyano-phenyl-acetyl)-hydrazin (XIV)

14,0 g (78 mMol) 4-Cyano-phenyl-acetyl-chlorid ⁵¹⁾, hergestellt aus 4-Amino-phenylelessigsäure ⁷⁰⁾ über 4-Cyano-phenylelessigsäure ⁵¹⁾, löste man in einem 200 ml Erlenmeyerkolben ohne zu erwärmen in 130 ml Benzol und fügte anschließend 3,9 g (78 mMol) 100-prozent. Hydrazinhydrat hinzu. Unter Rühren erhitze man die Mischung $1/2$ Stde. lang zum Sieden, wobei aus der Lösung in zunehmendem Maße ein brauner Niederschlag auszufallen begann. Nach dem Erkalten nutschte man das Produkt ab, wusch es mit Benzol, Petroläther und schließlich mit Wasser solange, bis das ablaufende Filtrat neutral reagierte. Das nach einstündigem Trocknen bei 100° anfallende, gelbbraune Produkt wog 11,4 g (92 % d. Th.) und schmolz zwischen 270 und 283° . Nach dreimaligem Umlösen von 1,75 g aus Eisessig

(1 g / 50 ml) unter Zusatz von Aktivkohle erhielt man 0,82 g (43 % d. Th.) kleiner, farbloser Kristallnadeln vom Schmp. 284-287°.

Das in Benzol - Eisessig, 8 + 2, entwickelte Dünnschichtchromatogramm zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck und nach dem Besprühen mit n/10 Jod-Lösung einen im Tageslicht sichtbaren, dunkelbraunen Fleck mit $R_F = 0,22$.

1,820 mg Substanz: 753 mm Hg; 25,7°; 0,288 ccm N₂.

C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₂	(318,34)	Ber.:	N = 17,60 %
		Gef.:	N = 17,92 %

2,5-Bis-(4'-cyano-benzyl)-1.3.4-oxdiazol (XVa)

In einem 100 ml Rundkolben löste man 1,5 g (4,7 mMol) N,N'-Bis-(4-cyano-phenyl-acetyl)-hydrazin (XIV) unter Erwärmen in 75 ml Dimethylformamid. Zu der auf Raumtemperatur abgekühlten Lösung tropfte man vorsichtig 10,5 g (90,0 mMol) Chlorsulfonsäure, wobei sich die Mischung stark erwärmte. Anschließend erhitze man den Ansatz zwei Stdn. lang in einem Ölbad von etwa 100° und goß ihn nach dem Erkalten in 300 ml Wasser. Durch intensives Rühren mit einem Magnetrührer bildeten sich aus der anfangs sehr feinen Fällung nach kurzer Zeit leicht filtrierbare, grobe Flocken. Man nutschte das Produkt ab und wusch es mit Wasser neutral. Nach dem Trocknen im Trockenschrank bei 70° über Nacht erhielt man 0,7 g (49,6 % d. Th.) eines hellbraunen, von 125-137° schmelzenden Pulvers. Man löste das Produkt aus Benzol (1 g / 30 ml) unter Zusatz von neutralem Aluminiumoxid um. Dabei fügte man der Lösung vor dem Erkalten etwa 1/3 ihres Volumens an Cyclohexan zu. Die erhaltenen kleinen, blaßgrünen Kristallnadeln wogen 0,3 g (21 % d. Th.) und schmolzen von 140 - 144°. Nach nochmaligem Umlösen in der gleichen Weise erhielt man kleine, farblose Nadeln, schmelzend von 141-144°.

Das Dünnschichtchromatogramm entwickelte man in Benzol - Eisessig, 7 + 3, als Fließmittel und besprühte es nach dem Trocknen mit n/10 Jod-Lösung. Es zeigte beim Betrachten im Tageslicht einen braunen Fleck mit $R_F = 0,40$.

$C_{18}H_{12}N_4O$ (300,33)

Ber.: N = 18,65 %

Gef.: N = 18,85 %

4-Cyano-phenoxy-essigsäure-äthylester

In einem 1000 ml Dreihalskolben suspendierte man 168 g (1,2 Mol) frisch geglühtes Kaliumcarbonat in der Lösung von 48,0 g (0,40 Mol) 4-Cyano-phenol ⁶⁶⁾, hergestellt über 4-Acetoxy-benzonitril ⁶⁵⁾, in 400 ml über Calciumchlorid getrocknetem Aceton. Man tropfte in die unter kräftigem Rühren zum Sieden erhitzte Mischung innerhalb 1 Stde. 80,0 g (0,44 Mol) frisch destillierten Bromessigsäure-äthylester und erhitzte nach beendeter Zugabe noch weitere 10 Min. Man ließ das Reaktionsgemisch erkalten, filtrierte die Lösung durch ein Faltenfilter, wusch die anorganischen Salze mit heißem Aceton nach und dampfte die vereinigten Filtrate am Rotationsverdampfer ein. Der gelbe, ölige Rückstand kristallisierte beim Erkalten und wurde zur Befreiung von anhaftenden Resten des Bromessigsäure-äthylesters im Exsikkator einige Tage i. V. über 30-proz., wäßriger Kalilauge aufbewahrt. Man erhielt 79,0 g (95,5 % d. Th.) blaßgelber, langer, feiner Kristallnadeln, die zwischen 51 und 54,5° schmolzen.

Das Dünnschichtchromatogramm mit Benzol - Eisessig, 9 + 1, als Fließmittel zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck mit $R_F = 0,71$, der im Tageslicht farblos auf gelbem Grund erkennbar war, und der sich beim Einstellen des Chro-

matogramms in eine joddampfhaltige Kammer braun anfärbte.

24,0 mg Substanz: 6,410 ml n/10 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, $F = 1,077$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$	(205,22)	Ber.:	OC_2H_5	=	22,0 %
		Gef.:	OC_2H_5	=	21,6 %

(4-Cyano-phenoxy-acetyl)-hydrazin

Man löste in einem 500 ml Erlenmeyerkolben 30,8 g (0,15 Mol) 4-Cyano-phenoxy-essigsäure-äthylester in 200 ml Spiritus und erwärmte zum Sieden. Nach Zugabe einer Mischung von 15,0 g (0,30 Mol) 100-proz. Hydrazinhydrat und 50 ml Spiritus fiel alsbald aus der gelben, klaren Lösung ein farbloser, kristalliner Niederschlag aus. Nach dem Erkalten stellte man den Ansatz noch etwa 1 Stde. lang in den Kühlschrank. Anschließend nutschte man das Produkt ab, wusch es mit etwas Spiritus nach und trocknete es bei 100° im Trockenschrank. Man erhielt 27,0 g (94,3 % d. Th.) eines farblosen, kristallinen Pulvers, das zwischen 183 und 187° schmolz. Nach einmaligem Umlösen aus Spiritus (1 g / 50 ml) unter Zusatz von Aktivkohle und anschließender 24-stdg. Trocknung über Phosphor (V)-oxid i. V. stieg der Schmp. auf $188-191^\circ$.

Das Dünnschichtchromatogramm in Benzol - Eisessig, 9 + 1, zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck mit $R_F = 0,35$, der sich durch Behandlung des Chromatogramms mit Joddampf oder durch Besprühen mit n/10 Jod-Lösung braun anfärbte.

N,N'-Bis-(4-cyano-phenoxy-acetyl)-hydrazin (XVI)

a) Aus 4-Cyano-phenoxy-acetyl-chlorid und 4-Cyano-phenoxy-
acetyl-hydrazin

Zu der durch schwaches Erwärmen in einem 100 ml Erlenmeyer-
kolben hergestellten, noch warmen Lösung von 3,2 g (16,8 mMol)
4-Cyano-phenoxy-acetyl-hydrazin in 20 ml Eisessig goß man unter dauern-
dem Rühren mit einem Magnetrührer eine kalt hergestellte Lösung von 3,3 g
(17,0 mMol) 4-Cyano-phenoxy-acetyl-chlorid ⁵²⁾ in 20 ml Benzol. Der
sofort ausgefallene, voluminöse, farblose Niederschlag erfüllte fast das
gesamte Flüssigkeitsvolumen. Nach etwa 5-minütigem Erhitzen auf Siede-
temperatur ließ man den Ansatz erkalten. Man nutschte den Niederschlag
ab, wusch ihn zuerst mit etwa 40 ml Benzol, dann zweimal mit je 20 ml
Methanol nach und trocknete ihn anschließend zwei Stdn. bei 100° im
Trockenschrank. Man erhielt 5,5 g (93,5 % d. Th.) eines farblosen, bei
240° sinternden und zwischen 242 und 243° schmelzenden Pulvers.

Die aus Eisessig (1 g / 50 ml) unter Zusatz von etwas Aktivkohle
umgelöste Substanz fiel in Form von farblosen, feinen, verfilzten Kristall-
nadeln vom Schmp. 242-244° an.

Ein Gemisch dieser Substanz mit dem unter b) und c) erhaltenen
Produkt zeigte keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol - Eisessig,
8 + 2, zeigte einen Fleck mit $R_F = 0,22$, den man wie unter c) angege-
ben sichtbar machen konnte.

1,944 mg Substanz: 753 mm Hg; 25,8°; 0,279 ccm N₂.

C₁₈H₁₄N₄O₄ (350,34)

Ber.: N = 16,00 %

Gef.: N = 16,24 %

b) Aus 4-Cyano-phenoxy-acetyl-chlorid und Hydrazinhydrat

In einem 50 ml Erlenmeyerkolben löste man unter Rühren 3,9 g (0,02 Mol) 4-Cyano-phenoxy-acetyl-chlorid ⁵²⁾ in 25 ml Benzol ohne zu erwärmen. Nach Zugabe von 1,0 g (0,02 Mol) 100-prozent. Hydrazinhydrat erwärmte man die Mischung unter fortwährendem Rühren 1/2 Stde. lang zum Sieden. Das zum Teil bereits während der Reaktion ausgefallene, farblose Produkt nutschte man ab und wusch es zuerst mit Benzol und Petroläther nach und dann mit Wasser neutral. Nach einstündigem Trocknen bei 100° im Trockenschrank wog das zwischen 238 und 242° schmelzende, farblose Pulver 2,9 g (83 % d. Th.).

c) Aus 4-Cyano-phenoxy-essigsäure-äthylester und
4-Cyano-phenoxy-acetyl-hydrazin

In einem Reagenzglas von 1,5 cm Durchmesser und 16 cm Länge erhitze man unter mechanischem Rühren mit einem Glasstab die Mischung von 2,05 g (10 mMol) 4-Cyano-phenoxy-essigsäure-äthylester und 0,96 g (5 mMol) 4-Cyano-phenoxy-acetyl-hydrazin 5 Stdn. lang in einem Ölbad von etwa 180°. Die zu Beginn des Erhitzens gelbe Schmelze färbte sich unter anfangs starker Gasentwicklung allmählich braun. Gegen Ende der Reaktionszeit beobachtete man nur noch einzelne Gasbläschen. Die nach dem Erkalten erstarrte Masse nahm man unter Erwärmen in 30 ml Spiritus auf und nutschte die erkaltete Mischung ab. Man erhielt 550 mg (31,4 % d. Th.) eines ockerfarbenen Pulvers, welches nach dem Sintern ab 225° von 229 - 237° schmolz.

Das Dünnschichtchromatogramm entwickelte man in Benzol - Eisessig, 8 + 2. Es zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht neben sechs kleinen Flecken einen großen, dunklen Fleck mit $R_F = 0,22$, der sich nach dem Besprühen mit n/10 Jod-Lösung oder nach der Einwirkung von Joddämpfen grau anfärbte.

2, 5-Bis-(4'-cyano-phenoxy-methyl)-1, 3, 4-oxdiazol (XVIIa)

5,3 g (0,015 Mol) N,N'-Bis-(4-cyano-phenoxy-acetyl)-hydrazin (XVI) löste man ohne zu erwärmen in 250 ml Dimethylformamid. In einem 500 ml Rundkolben tropfte man zu dieser Lösung vorsichtig unter Umschwenken 35 g (0,3 Mol) Chlorsulfonsäure und erhitzte die Mischung drei Stdn. lang in einem Ölbad von etwa 100°. Das erkaltete Reaktionsgemisch goß man in 1 l Wasser und rührte die Fällung mechanisch bis sie nach kurzer Zeit grobe, leicht filtrierbare Flocken bildete. Das abgutschte, mit Wasser neutral gewaschene, farblose Produkt wog nach dem Trocknen über Nacht bei 70° im Trockenschrank 3,6 g (71,5 % d. Th.) und schmolz von 133-146°. Man löste dieses aus 100 ml Chlorbenzol unter Zusatz von neutralem Aluminiumoxid um, wobei man dem heißen Filtrat 30 ml Cyclohexan zusetzte. Man erhielt 2,9 g (58 % d. Th.) farbloser Kristallnadeln vom Schmp. 151-153°.

Das in dem Fließmittel Benzol - Eisessig, 7 + 3, entwickelte Dünnschichtchromatogramm zeigte nach dem Trocknen und nachfolgendem Besprühen mit n/10 Jodlösung einen im Tageslicht sichtbaren, braunen Fleck mit $R_F = 0,59$.

$C_{18}H_{12}N_4O_3$ (332,33)

Ber.: N = 16,86 %

Gef.: N = 17,26 %

F) N,N' - Diphenyl - äthylendiamine

N,N' - Bis-(4-brom-phenyl)-N,N' - diacetyl-äthylendiamin (XVIII)

In einem 5 l Erlenmeyerkolben löste man 13,0 g (44 mMol) N,N'-Diphenyl-N,N'-diacetyl-äthylendiamin⁵⁵⁾ in 4 l siedendem Wasser. Nach Zugabe von 20,0 g (112 mMol) N-Brom-succinimid erhitzte man unter gelegentlichem Umrühren 1 Stde. lang zum schwachen Sieden. Während dieser Zeit begann sich aus der anfangs klaren Lösung ein farbloser, kristalliner Niederschlag abzuscheiden, der sich beim Erkalten des Ansatzes vermehrte und anschließend abgenutscht wurde. Das farblose, mit Wasser nachgewaschene Produkt wog nach dem Trocknen 16,5 g (83 % d. Th.) und schmolz von 149-153° (Literaturangabe⁵⁵⁾: Schmp. = 158°).

Ein Gemisch mit dem aus N,N'-Bis-(4-brom-phenyl)-äthylendiamin (XIXa)⁵⁵⁾ durch Acetylieren dargestellten Produkt zeigte beim Schmelzen keine Depression.

N,N' - Bis-(4-brom-phenyl)-äthylendiamin (XIXa)

In einem 250 ml Rundkolben löste man unter Erwärmen 17,0 g (37,4 mMol) N,N'-Bis-(4-brom-phenyl)-N,N'-diacetyl-äthylendiamin (XVIII) in einer Mischung aus 70 ml konz. Salzsäure und 70 ml Spiritus und erhitzte den Ansatz 2 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden. Das bereits während der Reaktionszeit aus der Lösung als kristalliner Niederschlag ausfallende N,N'-Bis-(4-brom-phenyl)-äthylendiamin-dihydrochlorid sammelte man nach dem Erkalten des Ansatzes auf einer Nutsche und wusch es mit Wasser nach. Um die freie Base zu erhalten, suspendierte man das feuchte Rohprodukt in 10-prozent. Natronlauge und erhitzte es in einem Erlenmeyerkolben etwa 10 Min. lang zum Sieden. Das nach dem Abnutschen

mit Wasser neutral gewaschene und getrocknete, hellbraune Produkt wog 9,0 g (65 % d. Th.) und schmolz zwischen 102 und 106°. Der Schmelzpunkt einer Probe davon stieg nach dem Umlösen aus Methanol - Essigester, 1 + 1, auf 106-108° (Literaturangabe ⁵⁵) für ein aus 4-Brom-anilin und 1,2-Dibrom-äthan erhaltenes Produkt : Schmp. = 108°).

27,3 mg Substanz: 0,800 ml n/10 HClO₄ in Dioxan, F = 0,950.

C₁₄H₁₄Br₂N₂ (370,11) Ber.: Äquivalentgew. = 370,1

Gef.: Äquivalentgew. = 359,5

N,N'-Bis-(4-cyano-phenyl)-äthylendiamin (XIXb) ⁵³

In einem Reagenzglas von 3 cm Durchmesser und 20 cm Länge übergoß man die Mischung von 3,7 g (0,01 Mol) N,N'-Bis-(4-brom-phenyl)-äthylendiamin (XIXa) und 7,4 g (0,08 Mol) Kupfer (I)-cyanid mit 15 ml über Kaliumhydroxid aufbewahrtm Chinolin. Nach Zugabe eines Siedesteinchens wurde der Ansatz 1 Stde. lang unter Stickstoff in einem Luftbad von 240-245° erwärmt, wobei die klare, dunkelbraune Lösung schwach siedete. Anschließend goß man den heißen Ansatz in 200 ml einer mit einem Magnet-rührer kräftig gerührten, 5-prozent. Natriumcyanid-Lösung. Man über-schichtete das gut gerührte Gemisch mit etwa 50 ml Ligroin und dekantierte dasselbe nach etwa 5 Min. Durch fünfmaliges Wiederholen dieser Extrak-tion entfernte man den Hauptteil des Chinolins und nutschte dann das hell-braune Rohprodukt ab. Nach einstdg. Trocknen bei 100° im Trockenschrank löste man es zweimal aus Chlorbenzol (1 g / 70 ml) und einmal aus Eis-essig (1 g / 18 ml), jeweils unter Zusatz von 1 - 2 Spatelspitzen Kohle, um und erhielt 0,85 g (32 % d. Th.) hellgelber, kleiner Kristallnadeln vom Schmp. 205-208° (Literaturangabe ⁵³) : Schmp. = 208-209°).

Das mit dem Fließmittel Benzol - Aceton, 9 + 1, entwickelte Dünnschichtchromatogramm zeigte nach fünfminütigem Einstellen in eine Kammer mit nitrosen Gasen einen kräftig gelb gefärbten Fleck mit R_F = 0,44.

N,N'-Bis-(4-cyano-phenyl)-N-formyl-äthylendiamin (XIXc)

4,0 g (15,3 mMol) N,N'-Bis-(4-cyano-phenyl)-äthylendiamin (XIXb) erhitzte man mit 80 ml 98-prozent. Ameisensäure in einem 250 ml Rundkolben 1 Stde. unter Rückfluß. Danach goß man den Ansatz in 400 ml Wasser, brachte die Mischung durch Zugabe von etwa 800 ml 2n Natronlauge auf pH 10 und nutschte den farblosen, flockigen Niederschlag nach dem Abkühlen ab. Den noch feuchten Rückstand nahm man in 300 ml heißem Methanol auf und filtrierte nach Zusatz einer Spatelspitze Kohle. Die in schönen, großen Nadeln kristallisierte Substanz wog 3,1 g (70 % d. Th.) und schmolz von 180,5 - 183°. Nach nochmaligem Umlösen aus 200 ml Methanol unter Kohlezusatz erhielt man 2,4 g (55 % d. Th.) Substanz vom Schmp. 183,5 - 184°. Das IR-Spektrum zeigte eine CN-Bande bei 2250 cm⁻¹, eine CO-Bande bei 1670 cm⁻¹, eine NH-Bande bei 3650 cm⁻¹. Eine Probe der Substanz wurde für die Elementaranalyse 15 Stdn. lang über Phosphor (V)-oxid i. V. aufbewahrt.

4,310 mg Substanz: 11,01 mg CO₂ ; 1,94 mg H₂O.

C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O (290,33)	Ber.:	C = 70,4 %	H = 4,86 %
	Gef.:	C = 69,71 %	H = 5,04 %

1,3-Bis-(4'-cyano-phenyl)-imidazolidin (XXI)

Man löste in einem 1 l Erlenmeyerkolben 1,0 g (3,8 mMol) N,N'-Bis-(4-cyano-phenyl)-äthylendiamin (XIXb) in 400 ml Methanol unter Erwärmen und fügte nach dem Erkalten 4,0 ml (40 mMol) 30-prozent. wäßrige Formaldehyd-Lösung und 20,0 ml Eisessig zu. Nach gutem Mischen tropfte man etwa 3 Tropfen Wasser in die klare, farblose Lösung, worauf sofort ein farbloser, feinkristalliner Niederschlag auszufallen begann. Um die Fällung zu vervollständigen, stellte man das Gemisch 1 Stde.

lang in den Kühlschrank. Danach nutschte man ab und erhielt 1,0 g (96 % d. Th.) kleiner, farbloser Kristalle, schmelzend von 251-272^o unter Zersetzung.

0,45 g davon löste man aus einem Gemisch von 4,0 ml 30-prozent. wäßriger Formaldehyd-Lösung, 20,0 ml Eisessig und 400 ml Methanol unter Zugabe von einer Spatelspitze Kohle um, wobei man möglichst unter Lichtausschluß arbeitete. Nach dem Einengen auf etwa 200 ml ließ man die Lösung im Dunkeln erkalten. Die getrockneten, farblosen Kristalle wogen 0,2 g (43 % d. Th.) und zeigten in dem auf 265^o vorgeheizten Block einen Schmp. von 271-275^o.

20,6 mg Substanz: 0,836 ml n/10 HClO₄ in Dioxan, F = 0,906.

C₁₇H₁₄N₄ (274,33)

Ber.: Äquivalentgew. = 274,3

Gef.: Äquivalentgew. = 263,0

Oxidationsversuche

a) Mit Kaliumpermanganat

In einem 50 ml Erlenmeyerkolben löste man 100 mg (0,37 mMol) 1,3-Bis-(4'-cyano-phenyl)-imidazolidin (XXI) in 15 ml Eisessig und gab etwa 40 mg (0,26 mMol) Kaliumpermanganat als gesättigte Lösung zu. Man erhitzte 1/4 Stde. lang im siedenden Wasserbad, wobei das Kaliumpermanganat entfärbt wurde. Der Ansatz wurde nach dem Erkalten mit 2n Natronlauge alkalisch gestellt. Eine getrocknete Probe des ausgefallenen, hellbraunen Niederschlages zeigte beim Schmelzen im Gemisch mit der Ausgangssubstanz keine Depression. Auch bei Anwendung der 2,5-fachen Menge an Kaliumpermanganat erzielte man kein anderes Ergebnis.

b) Mit Wasserstoffperoxid

100 mg (0,37 mMol) 1,3-Bis-(4'-cyano-phenyl)-imidazolidin (XXI)

wurden in 60 ml Eisessig mit 4 ml 30-prozent. Wasserstoffperoxid auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach 45 Min. goß man den Ansatz in 100 ml Wasser und gab 2n Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion zu. Auch beim Abkühlen auf 4° fiel aus der Lösung kein Niederschlag aus.

Das auf anderem Wege erhaltene N,N'-Bis-(4-cyano-phenyl)-N-formyl-äthylendiamin (XIXc) war in verdünnter Natronlauge unlöslich.

N,N'-Bis-(4-amidino-phenyl)-N-formyl-äthylendiamin-dihydrochlorid (XIXd)

In einer trockenen Gaswaschflasche suspendierte man 1,5 g (5,2 mMol) N,N'-Bis-(4-cyano-phenyl)-N-formyl-äthylendiamin (XIXc) in einer Mischung von 7,5 ml (129 mMol) absol. Alkohol und 150 ml Chloroform. Durch eine Glasfritte leitete man unter Feuchtigkeitsausschluß trockenes Chlorwasserstoffgas ein, das man durch konz. Schwefelsäure perlen ließ. Nach zweistündigem Einleiten bei Raumtemperatur, zuerst in schnellem, gegen Ende in mäßigem Strom, bildete sich ein anfangs flockiger, später feinkristalliner, gelber Niederschlag. Die Suspension überführte man in eine trockene 0,2 l Sektflasche und schüttelte sie 10 Tage lang mechanisch bei Raumtemperatur. Anschließend destillierte man das Lösungsmittel i. V. am Rotationsverdampfer ab, wobei das Wasserbad etwa Raumtemperatur hatte, versetzte das Produkt mit 15 ml Chloroform, destillierte wiederum ab und wiederholte dasselbe noch einmal. Den gelben, kristallinen Niederschlag nahm man sofort in 120 ml mit trockenem Ammoniakgas gesättigtem absol. Alkohol auf. Die abermals in eine 0,2 l Sektflasche überführte Suspension wurde mechanisch geschüttelt. Dabei löste sich das Produkt zu Anfang und fiel später wieder aus. Nach 8 Tagen dampfte man den Ansatz schonend, wie oben beschrieben, bis zur Trockne ein, versetzte den Rückstand mit 200 ml 6n Salzsäure und löste das Reaktionsprodukt unter kräftigem Schütteln. Man filtrierte die orangefarbene Lösung durch ein gehör-

tetes Filter, verdünnte sie mit 400 ml Wasser und kühlte sie in einer Eis-Kochsalz-Mischung auf -13° ab. Dabei fiel ein kristalliner, feinkörniger, olivgrüner Niederschlag aus, den man abnutschte und über Nacht i. V. über Phosphor(V)-oxid trocknete. Er wog 1,4 g und schmolz unter Zersetzung zwischen 328 und 333° . Er wurde aus einer kalt hergestellten Lösung in 20-prozent. Salzsäure (1 g / 25 ml) durch Zugabe von Aceton (200 ml) unter schnellem Rühren umgefällt. Man erhielt nach dem Trocknen über Phosphor(V)-oxid i. Vak. 1,34 g (65 % d. Th.) einer gelbgrünen, pulverförmigen Substanz.

25,2 mg Substanz: 1,600 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,807$.

18,8 mg Substanz: 1,162 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,824$.

40,7 mg Substanz: 1,98 ml n/10 AgNO_3 , $F = 1,0695$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}$ (397,33) Ber.: Äquivalentgew. = 198,7 $\text{Cl} = 17,9\%$

Gef.: Äquivalentgew. = 195,5 $\text{Cl} = 18,0\%$

Äquivalentgew. = 196,0

Eine Spatelspitze Substanz löste man in 30 ml 5n Salzsäure, filtrierte und stellte die Lösung mit 2n Natronlauge unter Kühlen alkalisch. Die ausgefallenen, farblosen Flocken nutschte man ab und wusch sie mit Wasser nach. Nach dem Trocknen über Phosphor(V)-oxid i. V. über Nacht sinterte das Produkt ab 275° und schmolz von $278-282^{\circ}$.

Eine Spatelspitze N,N'-Bis-(4-amidino-phenyl)-äthylendiamindihydrochlorid⁵³⁾ löste man in 10 ml Wasser, stellte die Lösung mit 2n Natronlauge unter Kühlen alkalisch und nutschte die ausgefallenen, farblosen Flocken ab. Nach dem Waschen mit Wasser trocknete man die freie Base über Nacht über Phosphor(V)-oxid i. V., wonach sie von $205-208^{\circ}$ schmolz.

Ein Gemisch des oben dargestellten Produktes mit der vorstehend beschriebenen, freien Base schmolz unter Depression von $198-203^{\circ}$.

G) Phenyl - benzyl - sulfide

3-Brom-phenyl-(4'-cyano-benzyl)-sulfid (XXIIa)

In einem 250 ml Dreihalskolben mit aufgesetztem Dimroth-Kühler und Tropftrichter löste man 2,0 g (87 mTom) Natrium in 50 ml absol. Alkohol unter Erwärmen und gab anschließend 12,0 g (63,5 mMol) 3-Brom-thiophenol ⁶⁰⁾ zu. In den siedenden Ansatz tropfte man rasch eine Lösung von 12,0 g (61,2 mMol) 4-Cyano-benzyl-bromid ⁶¹⁾ und erhitzte nach beendeter Zugabe 1/2 Stde. lang unter Rückfluß. Die Suspension goß man unter Rühren nach dem Erkalten in etwa 300 ml Eiswasser ein und nutschte das farblose Rohprodukt ab. Man wusch es mit Wasser neutral, saugte es scharf ab und löste es je einmal aus Isopropanol unter Zusatz von etwas Kohle, aus Toluol-Ligroin, 1 + 4, und aus Spiritus um. Die erhaltenen, farblosen, rechteckigen, großen Kristalle wogen 10,5 g (56,5 % d. Th.) und zeigten einen Schmp. von 80-82°.

Das in Benzol entwickelte Dünnschichtchromatogramm zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung beim Betrachten im UV-Licht einen dunklen Fleck mit $R_F = 0,72$, der sich in einer joddampfhaltigen Kammer braun anfärbte.

Das IR-Spektrum einer Substanzprobe zeigte eine Nitril-Bande bei 2250 cm^{-1} . Mit der Elementaranalyse in Form des Lassaigne-Aufschlusses ließen sich Brom, Stickstoff und Schwefel nachweisen.

240,6 mg Substanz: 7,38 ml n/10 AgNO_3 , $F = 1,071$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrNS}$ (304,23)	Ber.:	Br = 26,3 %
	Gef.:	Br = 26,3 %

3-Cyano-phenyl-(4'-cyano-benzyl)-sulfid (XXIIb)

In einem trockenen Reagenzglas von 1,5 cm Durchmesser und 16 cm Länge gab man zu 5 ml trockenem Chinolin die fein verriebene Mischung von 1,0 g (3,3 mMol) 3-Brom-phenyl-4'-cyano-benzyl-sulfid (XXIIa) und 1,0 g (11,2 mMol) Kupfer (I)-cyanid. Beim Erwärmen der Mischung bis auf Siedetemperatur lösten sich die beiden Substanzen. Unter Stickstoffbegasung erhitzte man die Lösung während einer 3/4 Stde. in einem Luftbad gerade so stark, daß sie schwach im Sieden blieb. Nach dem Erkalten zertrümmerte man das Reagenzglas und kochte das braune, feingepulverte Rohprodukt zweimal mit je 15 ml siedendem Chloroform auf. Die Chloroform-Lösung schüttelte man zweimal mit je 20 ml 2n Salzsäure und dann mit Wasser. Die über Natriumsulfat getrocknete, organische Phase dampfte man i. V. ein und erhielt ein braunes Öl. Dieses reinigte man durch Chromatographie in 300 ml Benzol an einer Säule mit etwa 15-20 g neutralem Aluminiumoxid. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels blieb ein farbloses Öl zurück, das nach dem Anreiben mit einem Glasstab alsbald kristallisierte. Das durch Verreiben der Kristallmasse erhaltene farblose, kristalline Pulver wog 0,3 g (36 % d. Th.) und zeigte einen Schmp. von 93-94°.

Das Chromatogramm mit Benzol als Fließmittel zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck mit $R_F = 0,30$, der sich in Joddampf braun färbte.

1,159 mg Substanz:

$C_{15}H_{10}N_2S$ (250,33)

Ber.: C = 71,97 %

H = 4,03 %

Gef.: C = 72,09 %

H = 3,96 %

3-Amidino-phenyl-(4'-amidino-benzyl)-sulfid-dihydrochlorid (XXIIc)

Unter Feuchtigkeitsausschluß löste man in einer Gaswaschflasche 1,0 g (4,0 mMol) 3-Cyano-phenyl-4'-cyano-benzyl-sulfid (XXIIb) in einer Mischung aus 50 ml Chloroform und 5,0 ml (8,6 mMol) absol. Alkohol und leitete durch eine Glasfritte trockenes Chlorwasserstoffgas ein. Die chlorwasserstoffgesättigte, gelbgrün gefärbte Lösung füllte man in eine trockene 0,2 l Sektflasche und schüttelte sie 7 Tage mechanisch. Die klare Lösung wurde nun i. V. zur Trockne eingengt, wobei man einen farblosen Rückstand erhielt. Nachdem durch IR-Analyse die Abwesenheit einer Nitril-Bande festgestellt worden war, wurde der Rückstand sofort in 50 ml ammoniakgesättigtem, absol. Alkohol gelöst. Die Lösung wurde in eine trockene 0,2 l Sektflasche gefüllt und 7 Tage mechanisch geschüttelt. Anschließend dampfte man die Lösung i. V. am Rotationsverdampfer bei einer Wasserbadtemperatur von 30-40° ein, wobei man ein gelb gefärbtes Produkt erhielt. Dieses versetzte man mit 35 ml 2n Salzsäure und sammelte die farblosen, voluminösen Flocken auf einer Nutsche. Aus dem Filtrat erhielt man durch Abkühlen in einer Eis-Kochsalz-Mischung weiteres Fällungsprodukt. Die vereinigten Fraktionen lösten sich fast vollständig in 10 ml Wasser. Man schlemmte die trübe Lösung mit etwa 1 g Celite 535 an, filtrierte und versetzte das klare Filtrat mit 10 ml konz. Salzsäure. Aus der klaren Lösung fielen bei Kühlung in einer Eis-Kochsalz-Mischung auf -10° farblose Flocken aus, die man abnutschte und mit etwas 2n Salzsäure nachwusch. Nach 24 stdg. Trocknung i. V. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid erhielt man 0,7 g (49 % d. Th.) eines hellgelben, feinkörnigen Pulvers.

Das Dünnschichtchromatogramm auf neutralem Aluminiumoxid (M. Woelm) mit Pyridin-Isoamylalkohol - Wasser, 7 + 7 + 6, als Fließmittel, zeigte einen Fleck mit $R_F = 0,5$, der sich nach dem Besprühen mit Dragendorffs Reagenz rotorange und nach dem Einstellen in eine joddampfhaltige Kammer braun anfärbte.

Zur Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl wurden 15,8 mg Substanz mineralisiert und bei einer Vorlage von 26,53 ml n/100 ml HCl, $F = 1,000$, 17,61 ml verbraucht.

15,8 mg Substanz: 17,61 ml n/100 HCl, $F = 1,000$.

$C_{15}H_{18}Cl_2N_4S$ (357,32) Ber.: N = 15,68 %
Gef.: N = 15,58 %

38,7 mg Substanz: 2,17 ml n/10 $AgNO_3$, $F = 1,028$.
Ber.: Cl = 19,85 %
Gef.: Cl = 20,45 %

38,6 mg Substanz: 0,988 ml n/5 $HClO_4$ in Dioxan, $F = 1,070$.
Ber.: Äquivalentgew. = 178,7
Gef.: Äquivalentgew. = 182,4

1,703 mg Substanz: 3,123 mg CO_2 ; 0,828 mg H_2O .
Ber.: C = 50,42 % H = 5,08 %
Gef.: C = 50,04 % H = 5,44 %

3-Brom-phenyl-(4'-carbamoyl-benzyl)-sulfid (XXIId)

Man löste in einem 250 ml Dreihalskolben unter Erwärmen 1,0 g Natrium (43,4 mMol) in 100 ml Spiritus und tropfte zu dieser Lösung 5,0 g (26,5 mMol) 3-Brom-thiophenol⁶⁰⁾. Nachdem man den Ansatz 10 Min. lang zum Sieden erhitzt hatte, gab man 5,0 g (25,5 mMol) 4-Cyano-benzyl-bromid⁶¹⁾ zu und kochte 3 Stdn. unter Rückfluß. Die erkaltete Reaktionsmischung goß man unter Rühren auf etwa 400 ml klein gehacktes Eis und nutschte das ausgefallene, farblose Produkt ab. Man wusch auf der Nutsche mit Wasser neutral, saugte scharf ab und löste das noch feuchte Rohprodukt aus Isopropanol unter Zusatz von etwas Kohle und anschließend aus Toluol-Ligroin, 1 + 4, um. Man erhielt 4,7 g (61 % d. Th.)

eines farblosen, kristallinen Pulvers, das von 150-162° schmolz. Eine Probe davon wurde solange in beiden Lösungsmitteln abwechselnd umgelöst, bis der Schmp. unverändert bei 162-164° blieb. Im IR-Spektrum war eine Carbonyl-Bande bei 1650 cm⁻¹ vorhanden.

Das Dünnschichtchromatogramm in Chloroform als Fließmittel zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck mit R_F = 0,20. Auf dem vom Besprühen noch feuchten Chromatogramm färbte sich dieser Fleck in einer joddampfhaltigen Kammer nach kurzer Zeit braun an.

120,7 mg Substanz: 3,45 ml n/10 AgNO₃, F = 1,071.

C ₁₄ H ₁₂ BrNOS (322,24)	Ber.: Br = 24,5 %
	Gef.: Br = 24,8 %

4-Brom-phenyl-(4'-cyano-benzyl)-sulfid (XXIIIa)

In einem 500 ml Dreihalskolben wurden 0,8 g (34,8 mMol) Natrium in 100 ml absol. Alkohol unter Erwärmen gelöst und in die siedende Lösung 5,0 g (26,5 mMol) 4-Brom-thiophenol⁶⁰⁾ in kleinen Portionen eingetragen. Man spülte mit 50 ml absolutem Äthanol nach und ließ den Ansatz etwa 5 Min. lang kochen. Alsdann fügte man 5,0 g (25,5 mMol) 4-Cyano-benzyl-bromid⁶¹⁾ in kleinen Anteilen zu und erhitze 1/2 Stde. unter Rückfluß. Den erkalteten Ansatz goß man auf eine Mischung von 100 g Eis und 100 ml Wasser und nutschte das ausgefallene, gelbe Rohprodukt ab. Dieses löste man aus 100 ml Isopropanol mit etwas Aktivkohle um und erhielt 5,5 g (71 % d. Th.) eines Produktes vom Schmelzbereich 94-105°. Das Umlösen aus 250 ml Ligroin unter Zusatz von neutralem Aluminiumoxid und aus 100 ml Spiritus erbrachte 2,9 g (38 % d. Th.) farbloser Kristallnadeln vom Schmp. 103-106°.

Das Chromatogramm, entwickelt in Benzol als Fließmittel, zeigte

nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung einen im UV-Licht erkennbaren, dunklen Fleck mit $R_F = 0,80$, der sich bei Einwirkung von Joddampf orange anfärbte.

117,45 mg Substanz: 3,89 ml n/10 AgNO_3 , $F = 0,973$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrNS}$ (304,22)

Ber.: Br = 26,3 %

Gef.: Br = 25,8 %

4-Cyano-phenyl-(4'-cyano-benzyl)-sulfid (XXIIIb)

Die fein verriebene Mischung aus 2,5 g (8,2 mMol) 4-Brom-phenyl-4'-cyano-benzyl-sulfid (XXIIIa) und 2,5 g (27,9 mMol) Kupfer(I)-cyanid wurde in ein Reagenzglas von 2,0 cm Durchmesser und 17,5 cm Länge, in dem 12,5 ml Chinolin vorgelegt waren, eingetragen. Der Ansatz wurde unter Stickstoff 45 Min. in einem Luftbad erhitzt, dessen Temperatur so geregelt wurde, daß die Chinolinlösung soeben siedete. Nach dem Abkühlen wurde die erstarrte, braune Masse nach dem Zerstoßen des Reagenzglases fünfmal mit je 70 ml Chloroform angeteigt, aufgekocht und filtriert. Die vereinigten Filtrate wurden in einem Scheidetrichter dreimal mit je 80 ml 2n Salzsäure zur Entfernung des Chinolins ausgeschüttelt. Die Chloroformphase wurde mit Wasser neutral gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels löste man den braunen Rückstand viermal aus etwa 50 ml Toluol um und erhielt 2,15 g (52 % d. Th.) gelblicher Kristalle vom Schmelzbereich $187-194^\circ$. Das zweimalige, weitere Umlösen aus Toluol (1 g / 30 ml) unter Zusatz von etwas neutralem Aluminiumoxid erbrachte 1,65 g (40 % d. Th.) farbloser, rhombischer Kristalle vom Schmp. $189-192^\circ$.

Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck mit $R_F = 0,62$, der sich beim Einstellen in eine Kammer

mit Joddampf zuerst braun und dann rot anfärbte.

1,183 mg Substanz:

$C_{15}H_{10}N_2S$ (250,33)

Ber.: C = 71,97 %

H = 4,03 %

Gef.: C = 71,93 %

H = 3,92 %

4-Amidino-phenyl-(4'-amidino-benzyl)-sulfid-dihydrochlorid (XXIIIc)

In einer Gaswaschflasche suspendierte man 2,0 g (8,0 mMol) 4-Cyano-phenyl-4'-cyano-benzyl-sulfid (XXIIIb) in einer Mischung von 10 ml absol. Alkohol und 100 ml Chloroform. Durch eine Glasfritte leitete man unter Feuchtigkeitsausschluß in die Suspension getrocknetes Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung ein. Dabei ging die Substanz in Lösung. Der Ansatz wurde in einer 0,2 l Sektflasche 8 Tage mechanisch geschüttelt und dann i. V. schonend zur Trockne eingeeengt. Nach zweimaligem Versetzen des Rückstandes mit je 30 ml trockenem Chloroform und erneutem Einengen erhielt man ein rosafarbenes Produkt. Das IR-Spektrum einer Probe davon zeigte keine Nitril-Bande bei 2250 cm^{-1} . Man nahm das Produkt in 100 ml mit trockenem Ammoniakgas gesättigtem absol. Alkohol auf und füllte die Mischung in eine trockene 0,2 l Sektflasche. Die zugebundene Flasche wurde stehend 8 Tage mechanisch geschüttelt. Anschließend dampfte man die Suspension i. V. schonend ein und schüttelte den festen Rückstand mit 50 ml 2n Salzsäure kräftig durch. Nach Zusatz von 200 ml Wasser löste sich das gesamte Produkt. Die trübe Lösung wurde mit 1 g Celite 535 angeschlämmt und abgenutscht. Das klare Filtrat versetzte man mit 25 ml konz. Salzsäure und stellte es zur Kristallisation in den Kühlschrank. Nach dem Abnutschen der ausgefallenen, farblosen Kristalle setzte man 100 ml konz. Salzsäure zu und ließ über Nacht im Kühlschrank stehen. Die ausgefallenen Kristalle sammelte man auf einer Nutsche und trocknete die vereinigten Fraktionen über Phosphor (V)-oxid und

Kaliumhydroxid i. V. zunächst bei Raumtemperatur und dann einen Tag lang in der Trockenpistole bei etwa 90° . Man erhielt 2,55 g (90 % d. Th.) eines gelblichen, kristallinen Pulvers. Eine Probe davon zersetzte sich nach anfänglichem Sintern ab 265° zwischen 272 und 275° .

40,8 mg Substanz: 2,220 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 1,020$.

$\text{C}_{15}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$ (357,32) Ber.: Äquivalentgew. = 178,7
Gef.: Äquivalentgew. = 180,5

H) Umsetzungen mit Divinylsulfon

Bis-[2-(4'-brom-phenoxy)-äthyl]-sulfon (XXVIa)

In einem Reagenzglas, Durchmesser 2 cm, Länge 17,5 cm, löste man 8,7 g (50 mMol) 4-Brom-phenol ⁶⁴⁾ in einer Mischung von 10 ml wäßrigem, 55-prozent. Glykolmonomethyläther und 3,0 g (25 mMol) Divinylsulfon. Unter diese Mischung rührte man mit einem Glasstab 0,8 g (7,9 mMol) Triäthylamin, wobei sie sich merklich erwärmte. Dann ließ man sie bei Raumtemperatur stehen. Nach einigen Stunden hatte sich das Reaktionsgemisch in zwei flüssige Phasen getrennt. Diese rührte man mehrmals täglich gut durch. Nach einem Tag beobachtete man in der unteren Schicht der beiden Phasen einen kristallinen Niederschlag, nach zwei Tagen war die ganze Schicht zu einer Kristallmasse erstarrt. Man nutschte von der flüssigen Phase ab, wusch den Rückstand zuerst mit etwas Isopropanol und dann mit etwas Petroläther nach und erhielt 5,0 g eines von $112-118^{\circ}$

schmelzenden Produktes. Das Umlösen aus 100 ml Benzol - Ligroin, 1 + 1, unter Zusatz von 5 g neutralem Aluminiumoxid erbrachte 3,2 g (28 % d. Th.) farbloser Nadeln vom Schmp. 134 - 135,5°.

Das Dünnschichtchromatogramm mit Benzol - Eisessig, 9 + 1, als Fließmittel zeigte nach Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck mit $R_F = 0,84$.

167,0 mg Substanz: 7,10 ml n/10 AgNO_3 , $F = 0,991$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_4\text{S}$ (464,20) Ber.: Br = 34,4 %
Gef.: Br = 33,6 %

Bis- [2-(3'-brom-phenylmercapto)-äthyl] -sulfon (XXVIb)

Man mischte in einem Reagenzglas von 1,5 cm Durchmesser und 16 cm Länge 1,0 g (5,3 mMol) 3-Brom-thiophenol ⁶⁰⁾, 0,31 g (2,6 mMol) Divinylsulfon, 1,0 ml Glykolmonomethyläther und 1,0 ml Wasser. Unter dauerndem Umrühren mit einem Siedestäbchen tropfte man 0,2 g (2,0 mMol) Triäthylamin in das Reaktionsgemisch, das sich dabei in einer exothermen Reaktion sofort stark erwärmte. Beim Abkühlen auf Raumtemperatur erstarrte die gesamte Masse und wurde nach dem Anrühren mit etwas Isopropanol auf eine Nutsche gebracht. Man saugte das Lösungsmittel durch und spülte mit Petroläther nach. Nach dem Umlösen aus Benzol - Ligroin unter Zusatz von neutralem Aluminiumoxid erhielt man 0,97 g (98 % d. Th.) farbloser Kristallnadeln vom Schmp. 132-134°.

83,99 mg Substanz: 3,03 ml n/10 AgNO_3 , $F = 1,117$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_2\text{S}_3$ (496,33) Ber.: Br = 32,25 %
Gef.: Br = 32,26 %

Bis - [2-(4'-brom-phenylmercapto)-äthyl] -sulfon (XXVIc)

1,0 g (5,3 mMol) 4-Brom-thiophenol ⁶⁰⁾ löste man in einem Gemisch von 1,0 ml Glykolmonomethyläther und 1,0 ml Wasser. Nach Zugabe von 0,31 g (2,6 mMol) Divinylsulfon fügte man auf einmal 0,2 g (2,0 mMol) Triäthylamin der Mischung zu und rührte gut durch. Nach der anfangs heftigen Erwärmung erstarrte das gesamte Reaktionsgemisch beim Abkühlen auf Raumtemperatur. Man teigte mit wenig Isopropanol an, nutschte ab und löste nach dem Nachwaschen mit Petroläther aus Benzol - Ligroin unter Zusatz von neutralem Aluminiumoxid um. Man erhielt 0,75 g (73,5 % d. Th.) farbloser Schuppen vom Schmp. 157-159°.

83,12 mg Substanz: 2,99 ml n/10 AgNO₃, F = 1,117.

C₁₆H₁₆Br₂O₂S₃ (496,33) Ber.: Br = 32,25 %
Gef.: Br = 32,20 %

[2-(4'-Cyano-phenoxy)-äthyl] -vinyl-sulfon (XXIVb)

5,0 g (42 mMol) 4-Cyano-phenol ^{65, 66)} wurden in einer Reibschale fein verrieben und in einem Reagenzglas von 2,0 cm Durchmesser und 17,5 cm Länge mit 2,35 g (20 mMol) käuflichem Divinylsulfon gemischt. Auf Zugabe von 0,2 g (2,0 mMol) Triäthylamin löste sich das 4-Cyano-phenol unter leichter Erwärmung. Man ließ den Ansatz unverschlossen bei Raumtemperatur stehen und rührte ihn mehrmals täglich gut um. Nach 5 - 8 Tagen hatte sich ein kristalliner Niederschlag abgeschieden, den man mit 5 ml Wasser anrührte und mit 2 Tropfen 2n Natronlauge versetzte. Das Produkt wurde abgenutscht und mit etwas Wasser nachgewaschen. Es wog nach dem Trocknen 2,9 g und schmolz zwischen 97 und 106°. Nach je zweimaligem Umlösen aus Benzol und aus Methanol (je 1 g / 5 ml), stieg der Schmp. auf 110,5 - 112°. Der Schmp. eines Gemisches der Sub-

stanz mit 4-Cyano-phenol zeigte eine Erniedrigung auf 65-76°. Das IR-Spektrum einer Probe zeigte eine Nitrilbande bei 2250 cm⁻¹ und je eine Sulfonbande bei 1120 und 1310 cm⁻¹.

Das Chromatogramm mit dem Fließmittel Benzol - Eisessig, 9 + 1, zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck mit R_F = 0,38. Mit der Elementaranalyse in Form des Lassaigne-Aufschlusses ließen sich Stickstoff und Schwefel nachweisen.

C ₁₁ H ₁₁ NO ₃ S	(237, 28)	Ber.:	C = 55,68 %	H = 4,67 %	MG = 237
		Gef.:	C = 56,40 %	H = 5,04 %	MG = 237

Das Molekulargewicht konnte aus dem Massenspektrum bestätigt werden.

[2-(4'-Cyano-phenoxy)-äthyl] - [2-(4'-brom-phenylmercapto)-äthyl]-sulfon (XXVe)

In einem Reagenzglas von 1,5 cm Durchmesser und 16 cm Länge löste man in 2 ml 55-prozentigem, wäßrigem Glykolmonomethyläther unter Erwärmen die fein verriebene Mischung von 0,95 g (4,0 mMol) [2-(4'-Cyano-phenoxy)-äthyl]-vinyl-sulfon (XXIVb) und 0,83 g (4,4 mMol) 4-Brom-thiophenol⁶⁰. Man tropfte zu dieser warmen Lösung 0,2 g (2,0 mMol) Triäthylamin, durchmischte den Ansatz gründlich und ließ ihn erkalten. Über Nacht erstarrte die ganze Mischung zu einer teilweise kristallinen Masse. Man nutschte das Rohprodukt ab und wusch es mit einigen ml Isopropanol und einigen ml Petroläther nach. Das Umlösen des hellbraunen Produktes zuerst in Benzol unter Zusatz von neutralem Aluminiumoxid und etwas Benzin und dann in 30 ml Methanol unter Verwendung einer Spatelspitze Kohle als Adsorptionsmittel erbrachte 100 mg farbloser, kleiner, schuppenförmiger Kristalle, die von 159-162° schmolzen und im Gemisch mit Bis-[2-(4'-brom-phenylmercapto)-äthyl]-sulfon (XXVIc) vom

Schmp. $157-159^{\circ}$ keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten. Aus dem auf 5 ml eingeeengten methanolischen Filtrat kristallisierten 200 mg (12 % d. Th.) farbloser Kristallblättchen vom Schmp. $98-101^{\circ}$. Das IR-Spektrum zeigte eine Nitril-Bande bei 2250 cm^{-1} .

Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol - Eisessig, 9 + 1, zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluorescein-Lösung im UV-Licht einen dunklen Fleck mit $R_F = 0,49$, der im Tageslicht farblos auf gelbem Grund sichtbar war und sich unter Einwirkung von Joddämpfen braun anfärbte.

72,82 mg Substanz: 1,735 ml n/10 AgNO_3 , $F = 0,981$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3\text{S}_2$ (426,37)	Ber.:	Br = 18,8 %
	Gef.:	Br = 18,7 %

(2-Phenoxy-äthyl)-vinyl-sulfon (XXIVa)

Man löste in einem Reagenzglas, Durchmesser 1,5 cm, Länge 16 cm, 1,0 g (16 mMol) Phenol in 0,8 g (6,8 mMol) Divinylsulfon und tropfte 0,1 g (1,0 mMol) Triäthylamin zu. Beim Durchmischen erwärmte sich die Lösung ein wenig. Man ließ den Ansatz unter täglich mehrmaligem Durchrühren bei Raumtemperatur etwa 3 Tage stehen, wobei er allmählich zu einer kristallinen Masse erstarrte. Das Produkt spülte man mit wenig Isopropanol auf eine Nutsche und wusch es mit etwas Petroläther nach. Das durch Umlösen aus Benzol-Cyclohexan unter Verwendung von neutralem Aluminiumoxid erhaltene Produkt schmolz zwischen 79 und 82° . Nach dem Kristallisieren in Spiritus unter Zusatz einer Spatelspitze Aktivkohle erhielt man 1,05 g (81 % d. Th.) farbloser Kristallnadeln vom Schmp. $83-85^{\circ}$.

1,371 mg Substanz:

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$ (212,27)	Ber.:	C = 56,59 %	H = 5,70 %
	Gef.:	C = 56,94 %	H = 5,72 %

Bis-(2-phenoxy-äthyl)-sulfon (XXVa) ^{62, 63)}

In einem kleinen Reagenzglas von 0,9 cm Durchmesser und 9,5 cm Länge löste man in 1,0 ml einer Mischung von 11 Teilen Glykolmonomethyläther und 9 Teilen Wasser 400 mg (1,9 mMol) (2-Phenoxy-äthyl)-vinylsulfon (XXIVa) und 200 mg (2,1 mMol) Phenol. Nach Zugabe von 50 mg (0,5 mMol) Triäthylamin erwärmte sich die klare Lösung ein wenig. Man ließ sie bei Raumtemperatur etwa 3 Tage lang stehen und rührte täglich mehrmals gut durch. Das kristalline Reaktionsprodukt wurde nach dem Anzeigen mit etwas Wasser auf eine Nutsche gebracht und scharf abgesaugt. Dann wurde es mit etwas Isopropanol und etwas Petroläther nachgewaschen. Es schmolz von 104-108° (Schmp. Lit. ⁶³⁾ : 105-106°; Lit. ⁶²⁾ : 108°).

Die Reaktion wurde statt mit 50 mg Triäthylamin als Katalysator ebenso mit 50 mg einer 40-prozent. methanolischen Lösung von Benzyltrimethyl-ammonium-hydroxid, das unter dem Namen Triton B (Fluka AG., Buchs/Schweiz) im Handel ist, ausgeführt und zeigte dabei das gleiche Ergebnis.

(2-Phenoxy-äthyl)-(2-phenylmercapto-äthyl)-sulfon (XXVb)

In einem Reagenzglas von 0,9 cm Durchmesser und 9,5 cm Länge löste man in 1,0 ml Glykolmonomethyläther-Wasser Gemisch, 11 + 9, 400 mg (1,9 mMol) (2-Phenoxy-äthyl)-vinylsulfon (XXIVa) unter Erwärmen und fügte 250 mg (2,3 mMol) Thiophenol zu. In diese Mischung tropfte man 50 mg (0,5 mMol) Triäthylamin als basischen Katalysator, worauf sich der Ansatz erwärmte. Nach etwa 15-stdg. Stehen bei Raumtemperatur wurde das zu einer festen, farblosen Masse erstarrte Reaktionsgemisch mit Isopropanol angeteigt und auf eine Trichternutsche gebracht. Man saugte das Lösungsmittel ab, wusch mit etwas Petroläther nach und nutschte scharf ab. Man löste das Produkt aus Benzol-Ligroin um und er-

hielt 300 mg (49 % d. Th.) farbloser, kleiner Kristallblättchen vom Schmp. 72-75°.

Ein Gemisch der Substanz mit (2-Phenoxy-äthyl)-vinyl-sulfon vom Schmp. 83-85° schmolz von 54-63°.

1,336 mg Substanz:

$C_{16}H_{18}O_3S_2$	(322,45)	Ber.:	C = 59,60 %	H = 5,63 %
		Gef.:	C = 60,24 %	H = 5,70 %

2-Phenoxy-äthyl-[2-(3'-brom-phenylmercapto)-äthyl]-sulfon (XXVc)

Eine Mischung von 0,5 g (2,0 mMol) (2-Phenoxy-äthyl)-vinyl-sulfon (XXIVa), 0,45 g (2,0 mMol) 3-Brom-thiophenol⁶⁰⁾ und 1,0 ml wäßrigem, 50-prozentigem Glykolmonomethyläther reagierte nach Zugabe von 50 mg (0,5 mMol) Triäthylamin leicht exotherm. Zur Lösung des (2-Phenoxy-äthyl)-vinyl-sulfons (XXIVa) erwärmte man die Mischung vorsichtig und ließ sie dann in einem offenen Reagenzglas stehen. Den über Nacht ausgefallenen, kristallinen Niederschlag sammelte man auf einer Nutsche und wusch ihn mit wenig Isopropanol und Petroläther nach. Nach Kristallisation aus Benzol - Ligroin unter Zusatz von neutralem Aluminiumoxid erhielt man 0,5 g (62 % d. Th.) farbloser Kristallblättchen vom Schmp. 87-89°.

54,62 mg Substanz: 1,22 ml n/10 $AgNO_3$, F = 1,117.

$C_{16}H_{17}BrO_3S_2$	(401,36)	Ber.:	Br = 19,95 %
		Gef.:	Br = 19,97 %

2-Phenoxy-äthyl- [2-(4'-brom-phenylmercapto)-äthyl] -sulfon (XXVd)

0,5 g (2,0 mMol) (2-Phenoxy-äthyl)-vinyl-sulfon (XXIVa) und 0,45 g (2,0 mMol) 4-Brom-thiophenol ⁶⁰⁾ wurden in einem Reagenzglas, 0,9 cm Durchmesser, 9,5 cm Länge, mit 1,0 ml wäßrigem, 50-prozentigem Glykolmonomethyläther und etwa 50 mg (0,5 mMol) Triäthylamin gemischt. Man beobachtete sofort nach dem Mischen eine leichte exotherme Wärmetönung und erwärmte sogleich vorsichtig bis zur klaren Lösung. Man ließ den Ansatz über Nacht stehen, nutschte den ausgefallenen Kristallniederschlag ab, wusch mit wenig Isopropanol und Petroläther nach und erhielt nach dem Umlösen aus Benzol-Ligroin unter Zusatz von neutralem Aluminiumoxid 0,55 g (69 % d.Th.) farbloser, kristalliner Blättchen vom Schmp. 98-101°.

63,50 mg Substanz: 1,39 ml n/10 AgNO₃, F = 1,117.

C ₁₆ H ₁₇ BrO ₃ S ₂	(401,36)	Ber.:	Br = 19,95 %
		Gef.:	Br = 19,55 %

=====

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) N. v. Jancsó, H. v. Jancsó,
Z. Immunitätsforsch. exp. Therap. 86, 1 (1935), ref. unter 7).
- 2) K. Schern, R. Artagaveytia - Allende,
Z. Immunitätsforsch. exp. Therap. 89, 21 (1936), ref. unter 3).
- 3) A. Burger, Medicinal Chemistry, 2nd Ed., 997,
Interscience Publishers, Inc., New York 1960.
- 4) E.M. Lourie, W. Yorke,
Ann. trop. Med. Parasit. 31, 435 (1937); ref. unter 5).
- 5) G.M. Findlay, Recent Advances in Chemotherapy, 3rd Ed.,
Vol. I, 313 ff., J. & A. Churchill Ltd., London 1950.
- 6) H. King, E.M. Lourie, W. Yorke,
Lancet 2, 1360 (1937); ref. unter 7).
- 7) E.B. Schoenbach, E.M. Greenspan,
Medicine 27, 327 (1948).
- 8) May & Baker Ltd., A.J. Ewins, J.N. Ashley,
Engl. Pat. 510097 (1939), Amer. Pat. 2204983 (1939).
- 9) J.N. Ashley, H.J. Barber, A.J. Ewins, G. Newbery,
A.D.H. Self, J. chem. Soc. (London) 1942, 103.
- 10) H. Jensch, Arzneimittel-Forsch. 5, 634 (1955).
- 11) A.J. Henry, Nature (London) 152, 690 (1943).
- 12) E. Demant, Dissertation Erlangen 1968.
- 13) O. Dann, Dtsch. Apotheker-Ztg. 108, 1595 (1968).
- 14) J.D. Bower, F.F. Stephens, D.G. Wibberley,
J. chem. Soc. (London) 1950, 3336, 3341.

- 15) E. Hie k e, Dissertation Erlangen 1961.
- 16) O. D a n n, Belg.Pat. 659379 (1965).
- 17) H. H. M i s e r r e, Dissertation Erlangen 1966.
- 18) H. H a h n, Dissertation Erlangen 1965.
- 19) G. B e r g e n, Dissertation Erlangen 1968.
- 20) A. P i n n e r, Die Imidoäther und ihre Derivate,
Oppenheim Vlg., Berlin 1892.
- 21) Ullmanns Encyclopädie der technischen Chemie 12, 763 (1960).
- 22) M.P. S c h m i d t, A. H a g e n b ö c k e r,
Ber.dtsch.chem.Ges. 54, 2196 (1921).
- 23) O r g a n i k u m, 498, 4.Aufl.,
VEB Deutscher Vlg. der Wissenschaften, Berlin 1964.
- 24) C. W i l l g e r o t h, E. E l l o n, J.prakt.Chem. 44, 73 (1891);
C. W i l l g e r o t h, J.prakt.Chem. 55, 390 (1897).
- 25) Herrn Dr. H. G o e t h bei der Firma Dr.Karl Thomae G.m.b.H.,
Biberach/Riß, danken wir für die biologische Prüfung.
- 26) J.J. C a d o g a n, M. C a m e r o n - W o o d, R.K. M a c k i e,
J.G. S e a r l e, J.chem.Soc. (London) 1965, 4831.
- 27) M.F. Abdel-Nahab, M. Z. Barakat, Mh.Chem. 88, 692 (1957).
- 28) C. M e t t l e r, Ber.dtsch.chem.Ges. 38, 2811 (1905).
- 29) Herrn Dr. W. R a e t h e r, Farbwerke Hoechst A.G., Parasito-
logisches Institut, Frankfurt/Main-Höchst, danken wir für die bio-
logische Prüfung.
- 30) A.E. T s c h i t s c h i b a b i n,
Ber.dtsch.chem.Ges. 59, 1362, 2049 (1926).
- 31) Ng. Ph. B u u H o i, Ng. H o a n,
Recueil Trav. chim. Pays-Bas, 68, 441 (1949).

- 32) Ng. Ph. Buu Hoi, P. Jacquignon, Ng. D. Xuong,
D. Lavit, J.org.Chemistry 19, 1370 (1954).
- 33) A.E. Tschitschibabin, W.S. Tjaschelowa,
J.russ. physik.-chem. Ges. 50, 483 (1918).
- 34) A.R. Brown, F.C. Copp, A.R. Elphick,
J.chem.Soc. (London) 1957, 1544.
- 35) E. Hieke, Laborjournal 1962.
- 36) Houben - Weyl, Methoden der org.Chem. 7/1, 195.
4.Aufl., G.Thieme Vlg., Stuttgart 1954.
- 37) R. Adams, A.W. Schrecker,
J.Amer.chem.Soc. 71, 1186 (1949).
- 38) G. Ferrari, E. Marcon, Farmaco (Pavia)
Ed. sci. 13, 485 (1958).
- 39) Pl. A. Plattner, W. Keller, A. Boller,
Helv.chim.Acta 37, 1385 (1954).
- 40) A.E. Tschitschibabin, Ber.dtsch.chem.Ges. 60, 1607 (1927).
- 41) L.A. Walter, Ph. Margolis, J.Med.Chem. 10, 498 (1967).
- 42) V.S. Venturella, J.Pharm.Sci. 52, 868 (1963)
53, 1166 (1964).
- 43) E. Ochiai, I. Suzuki, Pharm.Bull. (Japan) 2, 147 (1954);
ref. C.A. 50, 1015c (1956).
- 44) H.N. Bojarska - Dahlig, Recueil Trav. chim. Pays-Bas
78, 986 (1959).
- 45) J.D. Bower, J.chem.Soc. (London) 1957, 4510.
- 46) G. Lürding, Dissertation Erlangen 1968.

- 47) G.M. Filho, J.G. da Costa, Anais escola super. quim.
Univ. Recife 1, 41 (1959); ref. C.A. 55, 3601 (1961).
- 48) F.N. Hayes, B.S. Rogers, D.G. Ott,
J. Amer. chem. Soc. 77, 1850 (1955).
- 49) J.N. Ashley, S.S. Berg, J.M. Lucas,
Nature (London) 185, 461 (1960).
- 50) K.H. Slotta, R. Kethur,
Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 335 (1938).
- 51) R. Jaegèr, R. Robinson, J. chem. Soc. (London) 1941, 744.
- 52) B. Pietzner, Privatmitteilung.
- 53) S.S. Berg, J. chem. Soc. (London) 1960, 5172.
- 54) W. Shive, et al., J. Amer. chem. Soc. 73, 3067 (1951).
- 55) A.E. Schouten, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 56, 541, 863
(1937).
- 56) L. Jaenicke, E. Brode,
Liebigs Ann. Chem. 624, 120 (1959).
- 57) J.H. Billmann, L.R. Caswell,
J. org. Chemistry 16, 1041 (1951).
- 58) L. Friedmann, H. Shechter, J. org. Chemistry 26, 2522
(1961).
- 59) P. Gailliot, J. Baget, Fr. Pat. 1 212 070 (1960);
ref. C.A. 55, 16487 f (1961).
- 60) F.G. Bordwell, H.M. Andersen,
J. Amer. chem. Soc. 75, 6061 (1953).
- 61) F.H. Case, J. Amer. chem. Soc. 47, 1144 (1925).
- 62) A.J. Kretow, J. russ. physik.-chem. Ges. 62, 1 (1930);
ref. C. 1930/II, 2508.

- 63) J.R. Alexander, H. Mc. Combie,
J.chem.Soc. (London) 1931, 1913.
- 64) Org. Syntheses, Coll.Vol. I, 128,
J. Wiley & Sons, Inc., New York 1948.
- 65) C.H. Trabert, Arch.Pharmaz. 294, 246 (1961).
- 66) W. Baker, G.N. Carruthers,
J.chem.Soc. (London) 1937, 479.
- 67) H. Distler, Angew.Chem. 77, 291 (1965).
- 68) M.A. Stahmann, C. Columbic, W.H. Stein,
J.S. Fruton, J.org.Chemistry 11, 719 (1946).
- 69) M. Levine, J. Sedlecky, J.org.Chemistry 24, 115 (1959).
- 70) Org. Syntheses, Coll.Vol. I, 406,
J.Wiley & Sons, Inc., New York 1948.
- 71) E. Baltazzi, A.J. Wysocki,
Chem. Ind. (London) 26, 1080 (1963);
ref. C.A. 59, 8727b (1963).
- 72) Ciba Ltd., E. Moergeli, A.E. Siegrist,
K. Hoelzle, Amer.Pat. 2.741.621 (1956);
ref. C.A. 50, 17462g (1956).

Lebenslauf

Am 2. August 1936 wurde ich, Rainer Fernbach, als erstes von zwei Kindern des Diplom-Landwirtes Hans Fernbach und seiner Ehefrau Ruth, geb. Platzek, in Breslau geboren. Vom September 1942 bis zum Juli 1946 besuchte ich die Volksschule zunächst in Bunzlau/Schlesien und dann nach kriegsbedingter Übersiedlung in Forchheim/Oberfranken. Dort besuchte ich die Oberrealschule und legte am 19. Juli 1956 die Reifeprüfung ab. Meine zweijährige Lehrzeit als Apothekerpraktikant absolvierte ich in der Apotheke in Stein bei Nürnberg und bestand am 21. Juni 1957 an der Oberrealschule mit Gymnasium in Forchheim eine Ergänzungsprüfung in der lateinischen Sprache (Kleines Latinum). Am 23. September 1958 legte ich in Nürnberg die pharmazeutische Vorprüfung ab und begann im Winter-Semester 1958/59 das Studium der Pharmazie an der Universität in Erlangen. Nach dem am 16. August 1963 bestandenen pharmazeutischen Staatsexamen leistete ich meine halbjährige Kandidatenzeit in der Wöhrder- und in der Schiller-Apotheke in Nürnberg ab. Vom 20. Mai 1964 an arbeitete ich als Doktorand und wissenschaftliche Hilfskraft im Institut für Angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg unter der Leitung von Herrn Professor Dr. O. D a n n. Ab 1. August 1968 bin ich mit der Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle betraut.

Am 6. August 1964 heiratete ich Fräulein Renate Boettcher aus Düsseldorf.

ooOoo

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
